

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

**Die ReFlow-Studie:
Mechanische Rekanalisation mit
Flusswiederherstellung beim akuten
ischämischen Schlaganfall**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin*
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von:
Michael Kettner
geb. am: 09.04.1980 in Neunkirchen (Saar)

Dekan:
1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. M.D. Menger
Prof. Dr. med. W. Reith

Für unseren Papa †

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
1.1 DEUTSCHE VERSION	9
1.1.1 Titel	9
1.1.2 Einleitung	9
1.1.3 Methoden und Fragestellungen	10
1.1.4 Ergebnisse und Conclusio	10
1.2 ENGLISCHE VERSION	11
1.2.1 Title	11
1.2.2 Introduction	11
1.2.3 Methods and Medical Questions	12
1.2.4 Results and Conclusion	12
2 EINLEITUNG	14
2.1 HISTORISCHES: AUF DER SUCHE NACH DEM ANFANG	14
2.2 KOPF-HALS-GEFÄßE: ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	14
2.2.1 Vordere Strombahn der hirnversorgenden Gefäße	15
2.2.2 Hintere Strombahn der hirnversorgenden Gefäße	18
2.2.3 Intracranielle Anastomosen der hirnversorgenden Gefäße: der „Circulus Arteriosus Willisii“	19
2.2.4 Besonderheiten im Aufbau der Hirngefäße	20
2.2.5 Venöse Blutleiter des Gehirns	21
2.3 RADIOLOGISCHE UND TECHNISCHE GRUNDLAGEN	22
2.3.1 Grundlagen der Computertomographie	22
2.3.2 CT-Angiographie	24
2.3.3 CT-Perfusionsbildgebung	24

2.3.4 Grundlagen der digitalen Subtraktionsangiographie	25
2.3.5 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	26
2.4 KRANKHEITSBILD „SCHLAGANFALL“	30
2.4.1 Häufigkeit und Relevanz	30
2.4.2 Definition	30
2.4.3 Pathomechanismen cerebrovaskulärer Erkrankungen	31
2.4.3.1 Ischämie	31
2.4.3.2 Intracranielle Blutung	34
2.4.4 Das Penumbra-Konzept	36
2.4.5 Risikofaktoren	37
2.4.6 Klinische Schlaganfallsyndrome	39
2.4.7 Behandlungspfade/Therapiekonzepte der Akutphase	41
2.4.7.1 Basisdiagnostik	42
2.4.7.2 Allgemeine Behandlung	42
2.4.7.3 Rekanalisierende Therapien	43
rtPA als medikamentöser Standard	43
Entwicklung und Fortschritte der intra-arteriellen Therapie, Evolution der (Thrombektomie-)Devices	45
Intraarterielle Thrombolyse	45
Adjuvante endovaskuläre Therapieformen	45
Thrombektomie-Systeme	46
3 MATERIAL UND METHODEN	49
3.1 Literaturrecherche, Ziele & Fragestellungen	49
3.2 Namensgebung, Studiendesign, Registrierung	50
3.3 Studienprotokoll, Endpunkte	50
3.4 Interventionen	52
3.4.1 Das Solitaire AB/FR-Device®	52
3.4.2 Ablauf der Interventionen/Standard-Vorgehen	54
3.5 Datenerfassung und -analyse	56
3.5.1 Datenerfassung	56
3.5.2 Datenanalyse	59
4 ERGEBNISSE	60
4.1 Patientenpopulation	60
4.2 Ausgangsbefunde	63
4.3 Interventionsergebnisse	64
4.4 Outcome/Subgruppenanalysen	66
4.5 Patientenbeispiele	69
4.5.1 Frau R.A., geb. 1953	69

4.5.2 Frau G.U., geb. 1940	72
5 DISKUSSION	76
5.1 Relevanz des Themas	76
5.2 Ergebnisdiskussion	76
5.3 Methodendiskussion	82
5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	83
6 LITERATURVERZEICHNIS	85
7 PUBLIKATIONSLISTE	95
7.1 Publikationsnachweis für diese Arbeit	95
7.2 Weitere Co- und Erstautorenschaften	95
7.3 Vorträge/Präsentationen (Auswahl)	96
7.4 Klinische Forschung/Studienbeteiligungen	97
8 ANHANG	98
8.1 Verwendete Skalen	98
8.2 Weitere verwendete Datenerfassungsbögen	99
8.3 Weitere verwendete Datenbanktools	101
8.4 Abbildungsverzeichnis	102
8.5 Tabellenverzeichnis	104
9 DANKSAGUNG	105
10 LEBENS LAUF	106

(Der Lebenslauf wurde in der Online-Version der Dissertation entfernt)

Abkürzungsverzeichnis

°C.....	Grad Celsius
A.....	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC.....	Arteria carotis communis
ACI.....	Arteria carotis interna
AdA	Ausbildung der Ausbilder
ANIM	Arbeitstagung NeuroIntensivmedizin
ASB	Arbeiter Samariter Bund
ASS.....	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
CA	Chefarzt
ca.	circa
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV.....	Cerebral Blood Volume
cCT	cranielle Computertomographie
CJD.....	Christliches Jugenddorfwerk Deutschland
cm	Zentimeter
cMRT	cranielle Magnetresonanztomographie
CT.....	Computertomographie
d.....	dies (Tag)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
DSA.....	Digitale Subtraktions-Angiographie
EDH.....	Epiduralhämatom
ESCAPE	„endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times“
ESOC.....	European Stroke Organisation Conference
et al.	et alii, et aliae, et alia
EUR.....	Euro
EXTEND-IA	„extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits - intra-arterial“
FDA.....	U.S. Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FRRP	Fortbildung im Rettungsdienst Rheinland-Pfalz
FwDV	Feuerwehr-Dienstvorschrift
GCP	Good Clinical Practice
ggf.....	gegebenenfalls
HWK	Halswirbelkörper
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
ICB	Intracerebrale Blutung
IE	Internationale Einheit
IHK.....	Industrie- und Handelskammer
INR	International Normalized Ratio
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KTW	Krankentransportwagen
LDL	Low Density Lipoprotein
LFKS	Landesfeuerwehr- & Katastrophenschutzschule
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MCA	Arteria cerebri media
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MR-Clean	„multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands“
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean Transit Time
NAW	Notarzwagen
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
pCR	Phenox Clot Retriever
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFO	persistierendes Foramen ovale
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
PROVENON	PROximal Protection VERSus NON-Protection in Carotid Artery Stenting
ReFlow	Mechanical Recanalization With Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke
REVASCAT	„randomized trial of revascularization with solitaire FR device versus best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight hours of symptom onset“
RLS	Rettungsleitstelle
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
RTW	Rettungstransportwagen
SAB	Subarachnoidalblutung
SDH	Subduralhämatom
STIR	Short T1 Inversion Recovery
SWIFT-PRIME	„solitaire with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment“
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TOF	Time-of-flight
t-PA	tissue-type Plasminogen Activator
TTP	Time To Peak
u-PA	urokinase-type Plasminogen Activator
V.	Vena
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit habe ich in der gesamten Dissertation männliche Formulierungen benutzt; sofern nicht anders gekennzeichnet, gelten die Aussagen selbstverständlich für beide Geschlechter.

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Version

1.1.1 Titel

Die ReFlow-Studie: Mechanische Rekanalisation mit Flusswiederherstellung beim akuten ischämischen Schlaganfall

1.1.2 Einleitung

In den industriell entwickelten Nationen gehört der Schlaganfall zu den führenden Todesursachen und ist Hauptgrund für dauerhafte Behinderung und Abhängigkeit betroffener Patienten im Erwachsenenalter; neben dem persönlichen Leid der Betroffenen hat der Schlaganfall auch eine sozio-ökonomische Bedeutung durch hohe therapeutische Lebenszeitkosten nach überlebtem Schlaganfall.

Jede Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie folgt somit nicht nur dem humanitären Ansatz, Leid zu lindern, sondern hat auch eine nicht unerhebliche volkswirtschaftliche Relevanz.

Nach einem mehrere Jahrzehnte dauernden Entwicklungs- und Lernprozess in der medikamentösen Therapie mittels intravenöser Lyse und interventionellen Ansätzen mittels intraarterieller Lyse, draht-, ballon-, katheter- und stentgestützter Thrombusfragmentierung bzw. -bergung gelang der Durchbruch in der Schlaganfalltherapie durch den Einsatz von selbstexpandierenden und vollständig retrahierbaren stentähnlichen Systemen (allen voran das Solitaire-FR/AB-System, das ursprünglich für ein Gefäßremodelling bei der Behandlung breitbasiger Aneurysmen entwickelt worden war).

Erste systematische Auswertungen von mechanischen Rekanalisationen (insbesondere des Jahres 2009) mittels des Solitaire-Systems in unserem Zentrum zeigten hervorragende angiographische und vielversprechende klinische Ergebnisse. Die Methode galt in unserem Hause schnell als wirksam und sicher, für Patienten mit Kontraindikationen zur Lysetherapie war sie praktisch alternativlos und bahnbrechend.

Die Initiierung unserer ReFlow-Studie war somit die Konsequenz aus den verheißungsvollen retrospektiven Auswertungen der Device-Anwendung. Sie war im Jahr 2010 die erste Studie, die unter Hauptaugenmerk auf das klinische Outcome prospektiv die Anwendung des Solitaire-Stent-Retrievers untersuchte, und stand somit an der Schwelle eines neuen Zeitalters in der interventionellen Therapie des Schlaganfalls.

1.1.3 Methoden und Fragestellungen

Die ReFlow-Studie war eine prospektive, mono-zentrische, nicht randomisierte Studie des Universitätsklinikums des Saarlandes am Standort Homburg (Saar). Zwischen September 2010 und November 2011 wurden alle Patienten mit einem Schlaganfall-Symptom-Zeitfenster (Auftreten erster Symptome bis Eintreffen in unserer Klinik) unter 6 Stunden gescreent.

Ziel war die systematische Beurteilung der Machbarkeit und Sicherheit der mechanischen Rekanalisation der großen hirnversorgenden Gefäße bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mittels Stentretreiver-System (Solitaire FR/AB-Device); es stand das funktionelle und klinische Outcome der Patienten nach 30 und 90 Tagen im Mittelpunkt des Interesses.

1.1.4 Ergebnisse und Conclusio

In unsere Studie wurden insgesamt 40 Patienten, die die definierten Kriterien erfüllten, eingeschlossen.

Die führenden Ergebnisse sind der hohe Anteil von 60% der Patienten mit einem guten klinischen Outcome nach 3 Monaten, eine geringe Rate an symptomatischen Blutungen (2,5%) und eine niedrige Sterblichkeitsrate von 12,5%. Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit und Sicherheit der mechanischen Rekanalisation mit Flusswiederherstellung bei klinisch schwer betroffenen Patienten mit Verschlüssen der großen hirnversorgenden Gefäße.

Wir konnten die retrospektiv gewonnenen Daten der Vorjahre in allen Punkten prospektiv reproduzieren; zunehmend besser werdende klinische Ergebnisse sind auf die zunehmende Expertise der Interventionalisten sowie eine stetige Verbesserung des innerklinischen Managements zurückzuführen. In der Subgruppe der ohne vorherige Lysetherapie Thrombektomierten konnten wir ein ähnliches klinisches Outcome nach 90 Tagen zeigen.

Wenngleich unsere Populationsgröße insgesamt gering war, bestätigten die später publizierten großen multizentrisch angelegten und randomisierten Meilenstein-Studien (hier allen voran „MR-Clean“) unsere Ergebnisse nachhaltig. Nach dem international geführten Überlegenheitsnachweis der Thrombektomie sorgten die entsprechenden Konsensus-Statements unserer Fachgesellschaften für eine unmittelbare Novellierung der Leitlinien zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls - die rekanalisierende Therapie gilt heute als State-of-the-Art.

1.2 Englische Version

1.2.1 Title

ReFlow-Study: Mechanical Recanalization With Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke

1.2.2 Introduction

In the industrially developed nations stroke ranks among the major causes of death and is the main reason for permanent disability and dependence of adult patients affected; apart from the personal suffering of those affected, stroke is also of socioeconomic importance due to the high lifetime cost of treatment after stroke survival.

Any further development or improvement in treatment is thus not only in line with the humanitarian approach of relieving suffering but is also of considerable macroeconomic relevance.

Following a development and learning process lasting several decades in drug therapy using intravenous lysis and interventional approaches using intra-arterial lysis, wire-, balloon-, catheter- and stent-based thrombus fragmentation / retrieval, a breakthrough in stroke treatment was achieved by employing self-expanding, fully retractable, stent-like systems (first and foremost the Solitaire FR/AB system, which had originally been developed for vascular remodeling in the treatment of broad-based aneurysms).

Initial systematic analyses of mechanical recanalizations (especially in the year 2009) using the Solitaire system at our center showed excellent angiographic results and promising clinical outcomes; at our center the method was soon regarded as effective and safe, and as far as

patients with contraindications for lysis treatment were concerned it was pioneering and there was practically no alternative.

The initiation of our ReFlow study was consequently the result of promising retrospective analyses of device application; in 2010 it was the first study which, focusing on clinical outcome, prospectively investigated the use of the Solitaire stent retriever and was thus on the threshold of a new age in the interventional treatment of stroke.

1.2.3 Methods and Medical Questions

The ReFlow study was a prospective, single-center, non-randomized study conducted by the University Hospital of the Saarland at Homburg (Saar). Between September 2010 and November 2011 all patients with a stroke symptom window (occurrence of first symptoms until arrival at our clinic) of less than 6 hours were screened.

The objective was to systematically assess the feasibility and safety of mechanically recanalizing the major cerebral vessels in patients with acute ischemic stroke by using a stent retriever system (Solitaire FR/AB device); the focus of interest was on patients' functional and clinical outcome after 30 and 90 days.

1.2.4 Results and Conclusion

Our study included a total of 40 patients who met the defined criteria.

The main results were the high proportion of 60% of patients with a good clinical outcome after 3 months, a low rate of symptomatic bleeding (2.5%), and a low mortality rate of 12.5%. The results highlight the effectiveness and safety of mechanical recanalization with flow restoration in clinically severely affected patients with occlusions of the major cerebral vessels.

We were able to prospectively reproduce the retrospectively acquired data of previous years in all respects; increasingly better clinical outcomes are attributable to the increasing expertise of interventionalists and a continuous improvement in in-hospital management. In the subgroup of thrombectomy patients without any previous lysis treatment we were able to show a similar clinical outcome after 90 days.

Even though our total population was small, the subsequently published large-scale multi-center randomized milestone studies (above all "MR-Clean") have confirmed our results conclusively. Now that the superiority of thrombectomy has been confirmed internationally, appropriate consensus statements issued by our medical societies have led to an immediate amendment of the official guidelines for the treatment of ischemic stroke - recanalization treatment is now state of the art.

2 Einleitung

2.1 Historisches: Auf der Suche nach dem Anfang

Eine schier unüberschaubare Anzahl humoralpathologischer, religiös-mythologischer, real-anatomischer und nicht zuletzt medizinhistorischer Publikationen macht die Suche nach dem Anfang der „Schlaganfall-Forschung“ zu einer sehr spannenden, aber nicht enden wollenden Geschichte.

Ein sinnvoller und auch dokumentierter Einstieg dürften Hippokrates' Erkenntnisse vor knapp 2400 Jahren sein, dass viele Gefäße mit dem Gehirn verbunden sind. So postulierte er das Vorhandensein einiger schlanker, aber auch zweier kräftiger hirnversorgender Gefäße; aus der Blutleere dieser Gehirngefäße bei toten Tieren schloss er, dass darin Luft enthalten sein müsse ((MCHENRY JR., 1969); zitiert nach (FIELDS, LEMAK, 1989)).

Vor diesem Hintergrund wundert die Namensgebung „Carotis“, was im Griechischen so viel bedeutet wie „tiefer Schlaf“, für eben diese hirnversorgenden Gefäße nicht; man erkannte damals schon die Wichtigkeit dieser Gefäße und die Tatsache, dass eine Flussbehinderung darin zum Bewusstseinsverlust führte (FIELDS, LEMAK, 1989). Auch der Begriff „Apoplexie“ stammt aus dem Griechischen und bezeichnet einen „Schlag“.

Weiterhin erwähnenswert sind Hippokrates' aphoristische Ausführungen zu Symptomen und zur Altersstruktur der frühen Apoplexie-Patienten: Er stellte fest, dass die Patienten meist zwischen 40 und 60 Jahren alt waren; ungewohnte Anfälle von Benommenheit und Gefühllosigkeit wertete er als Vorboten eines nahenden Schlaganfalls ((CLARKE, 1963); zitiert nach (FIELDS, LEMAK, 1989)).

2.2 Kopf-Hals-Gefäße: Anatomische Grundlagen

Eine sinnvolle Diagnostik bei Schlaganfall-Patienten setzt ein solides Hintergrundwissen zur Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der beteiligten Strukturen des Nervensystems und der ver- sowie entsorgenden Blutgefäße voraus.

Den Einstieg in jeden bisher begangenen therapeutischen Pfad bildet die Beantwortung der Fragen nach potentielltem Pathomechanismus und dem betroffenen „Hirngefäß“.

Traditionell unterteilt man die hirnversorgenden Gefäße in eine „vordere“ und eine „hintere Strombahn“; unter „vorne“ werden die von der A. carotis abhängigen Hirngefäße zusammengefasst („Versorgung der frontalen Hirnanteile“), unter der „hinteren“ Strombahn

versteht man die von den Vertebralarterien abhängigen Gefäße („Versorgung der dorso-caudalen Hirnanteile“).

Jede A. carotis steuert etwa 2/3 des hirnversorgenden Blutvolumens bei, während aus dem vertebro-basilären Stromgebiet „nur“ ca. 1/3 des Blutvolumens kommen. Trotz dieser deutlichen Diskrepanz im Versorgungsvolumen hängt von der hinteren Strombahn der Hirnstamm, ein strategisch unverzichtbarer Hirnteil, ab, ohne den Bewusstsein, Bewegung und Empfindungen unmöglich wären.

2.2.1 Vordere Strombahn der hirnversorgenden Gefäße

Die Arteria carotis communis („ACC“) entspringt in der rechten Körperseite aus dem Truncus brachiocephalicus, der wiederum den ersten Abgang aus der Aorta (nach den herzmuskelversorgenden Koronargefäßen) darstellt. Die linke ACC entspringt i.d.R. direkt aus dem Aortenbogen.

Etwa in Höhe des kranialen Schildknorpelrandes des Kehlkopfes bilden die Arteriae carotides communes beidseits die meist Y-förmige Carotisbifurkation. Hier entspringen jeweils zwei Gefäße: Zum einen die Arteria carotis externa, die im weiteren Verlauf mehrere Äste unterschiedlichen Kalibers abgibt, u.a. Hals- sowie Gesichtsweichteile versorgt und sich im Bedarfsfall an der Kollateral-Versorgung des Gehirns beteiligen kann. Und zum zweiten die Arteria carotis interna („ACI“), die i.d.R. ohne Abgabe weiterer Äste im cervicalen Verlauf nach intracraniell zieht (Abb. 1).

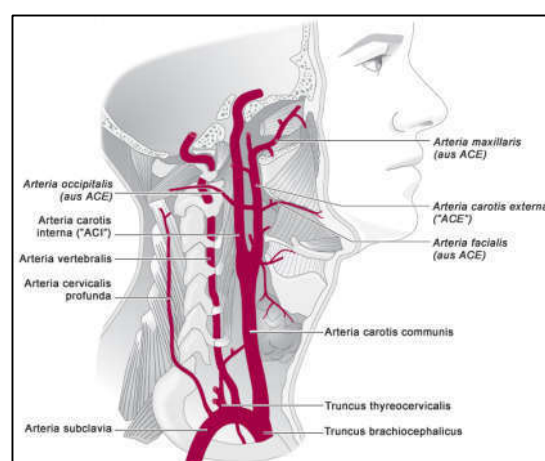


Abbildung 1: Schema Halsgefäße rechts, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 30 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Die ACI durchdringt die Schädelbasis im Canalis caroticus des Felsenbeines, der anschließend S-förmige Verlauf begründet die Namensgebung „Carotissiphon“ ((MONIZ, 1940); zitiert nach (TÖNNIS, SCHIEFER, 2013)).

Eine Einteilung der verschiedenen ACI-Abschnitte sollte in Anlehnung an die benachbarten anatomischen Strukturen erfolgen. Hier bewährt sich im klinischen Alltag die Unterteilung in „cervicales“, „petröses“, „cavernöses“ und „supraclinoidales“ Segment (Abb. 2).

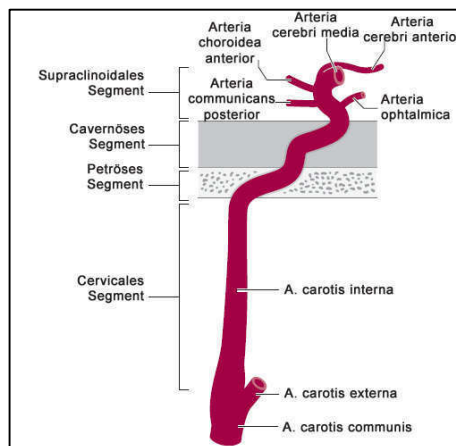


Abbildung 2: Schema ACI Segmente rechts, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 30 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Unmittelbar vor Eintritt der ACI nach intradural entspringt nach ventral die Arteria optalmica; intradural gehen Arteria communicans posterior und Arteria choroidea anterior ab, die nach dorsal ziehen.

Die T-förmige Aufzweigung der ACI („Carotis-T“) in die nach lateral ziehende Arteria cerebri media und die nach medial ziehende Arteria cerebri anterior („ACA“) bilden den Endabschnitt dieses Gefäßes.

Die Arteria communicans anterior bildet in Höhe des Chiasma opticum die Anastomose der ACA zur Gegenseite. Im weiteren Verlauf zieht die ACA hakenförmig über das Corpus callosum („Arteria pericallosa“) nach dorsal.

Versorgungsgebiete der ACA stellen die medialen Anteile beider Großhirnhemisphären, Teile des Nucleus caudatus sowie basale Anteile der Frontallappen dar.

Der Hauptstamm der Arteria cerebri media verläuft beidseits zunächst nach lateral; hier finden die lentikulostriaten Perforatoren ihren Ursprung, die Stammganglien und Capsula interna

versorgen. Bei sehr kurzen Media-Hauptstämmen sind Perforatorenabgänge auch aus den periphereren superioren Media-Ästen häufig.

In Höhe der Sylvischen Fissur kommt es zu einer Zwei- bzw. Dreiteilung der A. cerebri media: Es entstehen ein schlanker vorderer temporaler Ast sowie kaliberstärkere inferiore und superiore Äste. Der superiore Ast versorgt die seitlichen Anteile der Großhirnhemisphäre kranial der Fissura lateralis (Abb. 3: hellgraue Fläche), während der inferiore Ast Temporal- und Parietallappen caudal der Fissura lateralis bedient (Abb. 3 gepunktete Fläche).

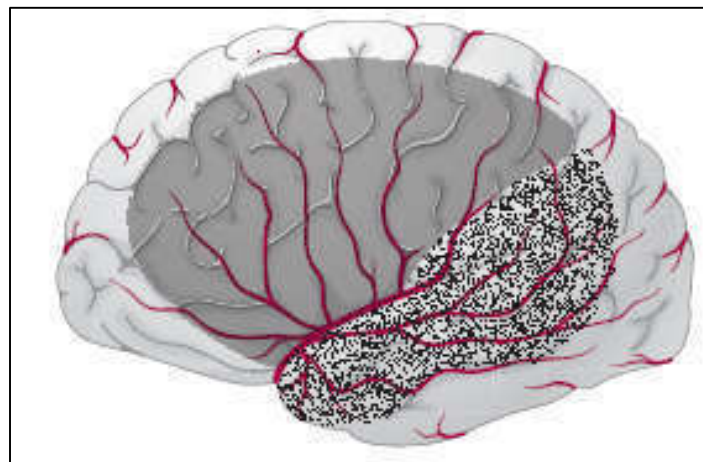


Abbildung 3: Linke Hirnhälfte - Seitenansicht des Mediaterritoriums, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 33 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Die A. choroidea anterior entspringt als schlankes Gefäß aus der ACI nach Abgabe von A. ophthalmica und A. communicans posterior. Sie verläuft nach dorso-lateral entlang des Tractus opticus, wo sich im Verlauf die Versorgungsgebiete zur vertebro-basilären Strombahn teilweise überlappen ((HELGASON et al., 1986); zitiert nach (CAPLAN, 2009)). Perforatoren zur Versorgung von Globus pallidus und Hinterschenkel der Capsula interna finden in diesem Gefäß genauso ihren Ursprung wie nach lateral verlaufende Äste zur Versorgung des medialen Temporallappens und nach medial verlaufende Äste zur Versorgung von Mesencephalon und Thalamus (Abb. 4). Im Corpus geniculatum laterale endet schließlich die A. choroidea anterior in einer Anastomose mit der A. choroidea posterior (aus der A. cerebri posterior) und dem Plexus choroideus des Seitenventrikels ((HELGASON et al., 1986); zitiert nach (CAPLAN, 2009)).

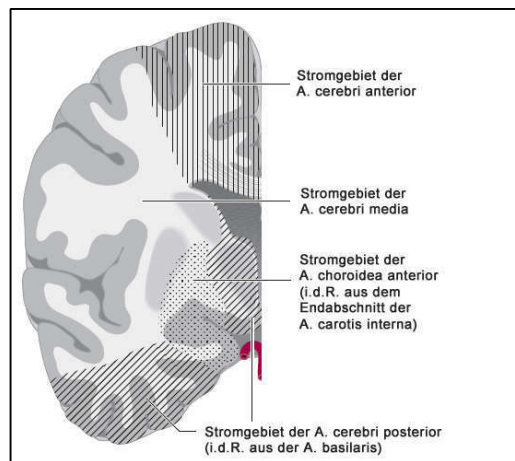


Abbildung 4: Schema intracranielle Versorgungsgebiete, coronare Ansicht, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 35 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

2.2.2 Hintere Strombahn der hirnversorgenden Gefäße

Die Gefäße der hinteren Strombahn zeigen beidseits etwas unterschiedliche Ursprünge.

Während auf der rechten Seite die A. subclavia aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt, findet sie auf der linken Seite ihren Ursprung direkt im Aortenbogen unmittelbar nach dem Abgang der linken A. carotis communis; beide Vertebralarterien wiederum entstehen i.d.R. aus den Aa. subclaviae.

Die Vertebralarterien verlaufen nach kranial und dorsal bis zum Eintritt in die Foramina transversaria des fünften bzw. sechsten Halswirbels (zunächst „Segment V1 der A. vertebralis“, nach Eintritt in die Foraminae „Segment V2“). Hier zeigen sie als Besonderheit einen langstreckigen Verlauf innerhalb eines osteofibrösen, segmental beweglichen Kanals; nach zunächst streng vertikalem Verlauf folgt in Höhe HWK 3 eine Auslenkung nach lateral, um nach Durchqueren der Foramina transversaria von Axis (Beginn „Segment V3“) und Atlas und dorsaler Passage des Atlantooccipitalgelenks schließlich nach ventral in schrägem Verlauf die Dura mater zwischen dem HWK 1 und dem Os occipitale zu durchstossen (LANG, 1985).

Der Pars intracranialis der A. vertebralis („Segment V4 der A. vertebralis“) entspringen die A. spinalis posterior und anterior (zur Versorgung des Rückenmarks), medulläre Perforatoren sowie die Aa. cerebelli inferiores posteriores (PICA) (zur Versorgung der dorso-caudalen Anteile der Kleinhirnhemisphären). Die beiden Vertebralarterien vereinigen sich schließlich in Höhe des medullo-pontinen Übergangs zur A. basilaris, die in der Mittellinie entlang des Clivus verläuft.

Die A. basilaris ist Ursprung der Aa. cerebelli anteriores inferiores (AICA) zur Versorgung der ventro-caudalen Anteile der Kleinhirnhemisphären sowie der Aa. cerebelli superiores zur Versorgung der kranialen Anteile der Kleinhirnhemisphären. Der A. basilaris entstammen auch mehrere kleinere Äste, die den Pons sowie Teile der Medulla oblongata versorgen (MAILLOT, 1986). In Höhe des ponto-mesencephalen Übergangs teilt sich die A. basilaris in die Aa. cerebri posteriores.

Die Aa. cerebri posteriores geben Perforatoren zum Mesencephalon und Thalamus ab, verlaufen schließlich um die Großhirnschenkel und versorgen die Occipitallappen und inferiore Anteile der Temporallappen (Abb. 4).

2.2.3 Intracranielle Anastomosen der hirnversorgenden Gefäße: der „Circulus Arteriosus Willisii“

Der Circulus arteriosus cerebri (auch Circulus Arteriosus Willisii - benannt nach dem Englischen Arzt Thomas Willis (1621-1673)) bildet intracranielle Anastomosen der beschriebenen Hirngefäße.

Der basale Hirnkreislauf schließt sich in der vorderen Strombahn über die A. communicans anterior, zwischen vorderer und hintere Strombahn beidseits über die A. communicans posterior (Abb. 5).

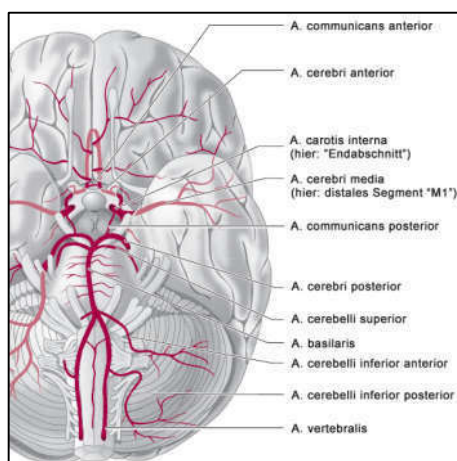


Abbildung 5: Circulus Arteriosus Willisii: basale Hirngefäße, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 36 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

2.2.4 Besonderheiten im Aufbau der Hirngefäße

Extracranielle Arterien bestehen aus drei Schichten: Tunica intima, Tunica media und Tunica externa (auch „Adventitia“) (Abb. 6).

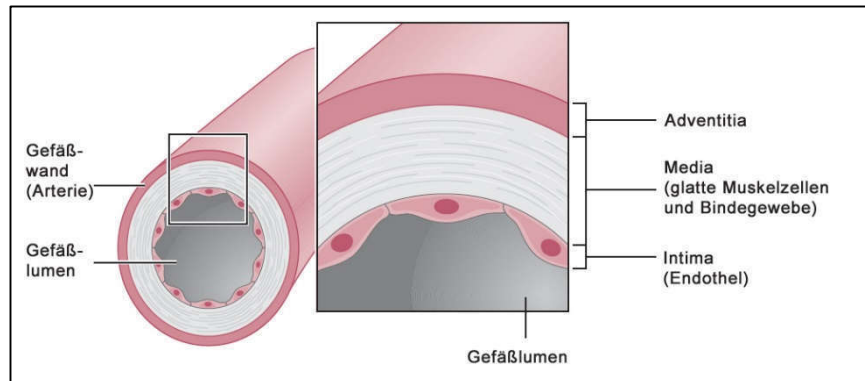


Abbildung 6: Arterie im Querschnitt, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 24 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Die Tunica intima besteht aus einer Lage auf einer Basalmembran aufsitzender Endothelzellen, die die Barriere zwischen Gefäß und fließendem Blut bildet. Es folgen eine subendotheliale Schicht, die Kollagen, Elastin und Glykoproteine enthält, sowie die Lamina elastica interna aus einer dicken gefensterten Elastin-Lage, die die Intima von der Media trennt.

Die nach außen hin sich anschließende Tunica media ist die dickste der drei Schichten. Sie setzt sich zusammen aus extrazellulärer Matrix, (glatte) Muskelzellen und weiteren elastischen Fasern; getrennt von der Tunica media wird sie durch die Lamina elastica externa.

Die äußerste Arterien-schicht bildet die „Adventitia“; diese besteht aus lockerem Bindegewebe und Fett.

Hier finden sich auch Nerven und gefäßnährende Blutgefäße, die teilweise bis in die Tunica media reichen.

Im Gegensatz zu extracraniellen Gefäßen weisen intracranielle Arterien als morphologische Besonderheit keine Lamina elastica externa und eine dünnere Tunica intima auf. Media und Adventitia enthalten im Vergleich eine geringere Menge elastischer Fasern ((CAPRON, 1988; STEHBENS, 1972); zitiert nach (CAPLAN, 2009)).

2.2.5 Venöse Blutleiter des Gehirns

Mehr als 2/3 des intracraniellen Blutes befinden sich innerhalb der venösen Blutleiter; hier unterscheidet man (durale) Sinus, oberflächliche sowie tiefe Hirnvenen ((DUVERNOY, 1978; STEPHENS, STILWELL, 1969; TAVERAS, WOOD, 1964); zitiert nach (CAPLAN, 2009)). Die hirndrainierenden Sinus sind balkenförmig konfigurierte, starrwandige, klappenlose, endothelialisierte Duplikaturen der harten Hirnhaut (Dura mater); sie verlaufen entlang der Falx cerebri sowie des Tentorium cerebelli (Sinus sagittalis superior, inferior und rectus). Hierbei drainieren Sinus sagittalis inferior und Vena cerebri magna in den Sinus rectus, die gemeinsame Ableitung mit dem Blut des Sinus sagittalis superior und des Sinus occipitalis erfolgt über den Confluens sinuum.

Die paarig angelegten Sinus transversi leiten das venöse Blut in der hinteren Schädelgrube zu den S-förmig konfigurierten Sinus sigmoidei; extracraniell münden diese in die Venae jugulares internae und schließlich in die V. cava superior.

Die ebenfalls paarig angelegten und untereinander verbundenen Sinus cavernosi befinden sich an der vorderen Schädelbasis angrenzend an das Keilbein; sie erhalten Blut aus den Venae ophtalmicae und den gesichtsdrainierenden Venae angulares bzw. faciales.

Die Sinus cavernosi entsorgen in Sinus petrosus superior und inferior ihrer Seite, die wiederum in den jeweiligen Sinus sigmoideus münden (CAPLAN, 2009).

2.3 Radiologische und technische Grundlagen

2.3.1 Grundlagen der Computertomographie

Bei der Computertomographie handelt es sich um ein digitales Verfahren zur dreidimensionalen Bildakquise, das sich die Abschwächung von Röntgenstrahlen innerhalb von Geweben zunutze macht. Sie zählt zu den Schnittbildverfahren, da mittels schmalem gefächertem Röntgenstrahl ohne Überlagerungseffekte transversale Schichten ausgelesen werden; die dritte Dimension wird durch die Summe der Einzelschichten/-schnitte gewonnen.

Grundkomponenten der CT sind die sog. Gantry (die „Röhre“), in der sowohl Generatoren, Röntgenröhre, Blendensystem, Kühlung und Detektoren verbaut sind, ein Patientenlagerungstisch, der den Patienten in die Gantry führt, eine Bedieneinheit und ein Hochleistungscomputer zur Bildverarbeitung (REISER et al., 2006).

Während bei CT-Scannern der 1. Generation (Hounsfields-Pencil-Beam „Nadelstrahl“-Scanner, 1979) die Messung in zwei getrennten Einzelpositionen (Translation und Rotation) bestand, arbeitete man in Geräten der 2. Generation bereits mit dem sogenannten „partial fan beam“, einem Teil-Fächerstrahl, der ebenfalls aus zwei unterschiedlichen Einzelpositionen strahlte und gegenüberliegend nach Durchqueren des zu untersuchenden Objektes „ausgelesen“ wurde (LEHMANN, 2015; LEHNERTZ, 2015).

In den Computertomographen der dritten und vierten Generation rotiert die Röntgenröhre um den Patienten; hier wird mittels Blendensystem („Kollimator“) ein schmaler, fächerförmiger Röntgenstrahl aus dem ursprünglich kegelförmigen Röntgenstrahl ausgeblendet. Der Öffnungswinkel des Strahlenwinkels wird ausreichend groß gewählt, so dass der gesamte Querschnitt des zu untersuchenden Objektes durchstrahlt wird, die gewählte Breite des Strahls entspricht der gewünschten Schichtdicke.

Ein Durchbruch in der Weiterentwicklung der Geräte der vierten Generation stellte die Einführung der Schleifringkontakte dar, mit denen eine durchgehende Rotation der Röntgenröhre um den Patienten möglich wurde. Vorher wurde diese nach einem einzigen 360 Grad-Scan nach Aufbrauchen der stromführenden Kabel abgebremst und in die Ausgangsposition zurückgebracht, bevor der nächste Scan beginnen konnte.

Innerhalb der Gantry befindet sich heute ein geschlossener 360 Grad-Detektorring, so dass nur noch die Röntgenröhre rotiert. Im (inzwischen in der Regel mehrzeiligen) Detektorring werden schließlich die Intensitätsunterschiede der nach dem Patientendurchtritt geschwächten Röntgenstrahlen gemessen, in elektrische Signale umgesetzt und in digitaler Form der weiteren Bildverarbeitung zugeführt. Üblich ist die Akquise einzelner Schnittbilder oder eines Spiraldatensatzes („Volumendatensatz“) durch kontinuierliche Bewegung des Untersuchungstisches durch die Gantry-Öffnung (REISER et al., 2006).

Aus den gemessenen Intensitätsschwächungen wird im nächsten Schritt die Dichte des durchstrahlten Gewebes gemessen; als Bezugssystem wird die nach dem Erfinder der Computertomographie benannte „Hounsfield-Skala“ benutzt, in der Wasser definitionsgemäß den Wert ± 0 Hounsfield-Einheiten (HE), Luft den Wert -1000 HE hat (Tabelle 1) (REITH, 2011b).

Tabelle 1: Typische Dichtewerte in der CT

<u>Gewebe</u>	<u>Hounsfield-Einheiten</u>
Lunge	-500
Fett	-100 bis 0
Wasser	0
Frisches Blut	70-90
Spongiosa	bis ca. 300
Kompakta	300-1000

Angabe in Hounsfield-Einheiten, in Anlehnung an (REITH, 2011b).

Die errechneten Dichtewerte werden für den Betrachter schließlich in unterschiedliche Graustufen codiert. Da das menschliche Auge nur eine sehr begrenzte Anzahl an Graustufen (ca. 40) unterscheiden kann, wird nur ein eingeschränkter Teil der Grauskala mittels sogenannter „Fensterung“ dargestellt. Dieses „Fenster“ definiert sich durch seine Weite und seine Lage (auch „Level“ oder „Center“), wobei die Breite den Bildkontrast, das Level die Helligkeit bestimmt (REITH, 2011b).

Dichtewerte außerhalb dieses Fensters stellen sich schwarz bzw. weiß dar. Strukturen oder Läsionen, deren Dichtewert dem einer definierten Bezugsgröße (z.B. Hirnparenchym, Liquor) ähnelt, bezeichnet man als ISOdens; zeigen sie einen höheren Dichtewert, gelten sie als HYPERdens, zeigen sie einen geringeren, als HYPOdens (REISER et al., 2006).

2.3.2 CT-Angiographie

Die beschriebene Spiral- und Mehrschichtcomputertomographie mit heute gleichzeitiger Aufnahme von 256 Schichten ermöglicht neben der Differenzierung von Organen, Geweben und ihrer pathologischen Veränderungen auch mittels Kontrastmittelgabe eine angiographieähnliche Darstellung der Blutgefäße.

Nach peripher- oder zentralvenöser Injektion eines wasserlöslichen, jodhaltigen, nichtionischen Röntgenkontrastmittels (meist ca. 100ml) lassen sich nach Erreichen einer definierten Kontrastmittelkonzentration im zu untersuchenden Gefäß und seiner abhängigen Äste je nach gewünschter Phase die arterielle und/oder die venöse Strombahn sichtbar machen.

Insbesondere in der Akutdiagnostik beim Schlaganfallpatienten lassen sich somit unmittelbar Aussagen über Anatomie, Normvarianten, Stenosen oder Verschlüsse der extra- und intracraniellen Hirngefäße treffen (DÖRFLER et al., 2012).

2.3.3 CT-Perfusionsbildgebung

Die Perfusions-CT-Bildgebung beruht auf einer Messung der Gewebsperfusion nach Applikation eines Röntgenkontrastmittels. Auch hier wird intravenös ein Kontrastmittelbolus appliziert, der nach Anfluten im Hirngewebe die messbare Röntgendichte ansteigen lässt ((KOENIG et al., 1998; NAGATA, ASANO, 1990); zitiert nach (THOMALLA et al., 2009)). Bei dieser Messung wird allerdings nur ein vorher definierter Bereich des Gehirns „abgetastet“, so dass Perfusionsstörungen außerhalb der nur wenige cm dicken Mess-Schicht verborgen bleiben (THOMALLA et al., 2009). Die Kombination aus Intensität des Dichteanstieges und zeitlichem Verlauf gestattet die Berechnung der Perfusions-Parameter TTP, MTT, CBF und CBV.

Unter TTP („time to peak enhancement“, Einheit: Sekunde) versteht man hierbei die maximale Zeit vom Beginn der KM-Injektion bis zur höchsten Kontrastmittelkonzentration, unter MTT („mean transit time“, Einheit: Sekunde) die durchschnittliche Passagezeit des Kontrastmittels durch das gemessene Gewebe, unter CBF („cerebral blood flow“, Einheit: Milliliter (Blut) pro Gramm (Gewebe) pro Minute) und unter CBV („cerebral blood volume“, Einheit: Milliliter (Blut) pro Gramm (Hirngewebe)) die eigentliche Durchblutung des Hirngewebes (THOMALLA et al., 2009).

2.3.4 Grundlagen der digitalen Subtraktionsangiographie

Als Vorreiter der Angiographie der hirnversorgenden Gefäße gilt António Egas Moniz (1874-1955), ein portugiesischer Neurologe, der 1927 die erste Karotisangiographie durchführte (MONIZ, 1940).

Grundlage der „klassischen“ Angiographie ist die direkte intraarterielle oder intravenöse Injektion von (meist) jodhaltigen Kontrastmitteln mit unmittelbar folgender Aufnahme eines Röntgenbildes; sie zählt zu den projektionsradiographischen Verfahren.

Zur Gefäßdarstellung kommt heute meist die digitale Subtraktions-Angiographie („DSA“) zum Einsatz; hier wird zunächst ein „Maskenbild“ der zu untersuchenden Körperregion erzeugt, das nach Kontrastmittelgabe vom „Füllungsbild“ digital subtrahiert wird; Ergebnis ist eine isolierte Abbildung des gewünschten Gefäßes, frei von Weichteil- und Skelettstrukturen (REISER et al., 2006).

Während mit der Weiterentwicklung und qualitativen Verbesserung weniger invasiver gefäßdarstellender Verfahren, wie CT-Angiographie und MR-Angiographie, der Stellenwert und die Häufigkeit diagnostischer Angiographien in den vergangenen Jahren erheblich abnahm, bleibt sie diagnostischer Goldstandard bei Verdacht auf Subarachnoidalblutung, Gefäßmalformationen und speziellen Arteriopathien (z.B. fibromuskuläre Dysplasie, Arteriitis).

Eine konsolidierte und weiter zunehmende Bedeutung hat die Katheterangiographie im Rahmen interventioneller radiologischer Verfahren. Hierzu zählen gefäßverschließende Verfahren (z.B. von Gefäßmissbildungen, tumorversorgende Gefäße) ebenso wie die medikamentöse und mechanische Gefäßeröffnung (z.B. Vasospasmen, thrombotische Gefäßverschlüsse) (DÖRFLER et al., 2012).

Die arterielle Punktion erfolgt unter Lokalanästhesie; meist wird der komplikationsarme transfemorale Zugang gewählt, seltener der Zugang über die A. brachialis, nur in Ausnahmefällen erfolgt die direkte Punktion der A. carotis.

Nach Palpation der A. femoralis erfolgt die Punktion der Vorderwand der A. femoralis communis unterhalb des Leistenbandes; anschließend wird in Seldingertechnik (Einführen eines Führungsdrahtes in das Blutgefäß durch die Stahlkanüle, Entfernen der Stahlkanüle (SELDINGER, 1953)) zunächst eine Gefäßschleuse implantiert; ein Seitenarm dieses

Schleusensystems erlaubt die kontinuierliche Spülung und ggf. die Applikation von Kontrastmittel und Medikamenten.

Die inneliegende Schleuse ermöglicht im Folgenden mehrfache Katheterwechsel sowie das Einbringen von Fremdmaterial (z.B. Thrombektomiesystemen oder Gefäß-Stützen) ohne erneute Punktion des Zugangsgefäßes.

Zum Erreichen des Zielgefäßes dienen verschiedene Kathetersysteme (unterschiedlicher Lumina, Konfiguration und Länge), zur gezielten Positionierung werden spezielle Führungsdrähte (weich/starr, gerade/gebogen usw.) verwendet; die Lage des Fremdmaterials wird mittels Durchleuchtung kontrolliert.

Nach Erreichen der gewünschten Katheterposition werden nach Kontrastmittel-Injektion arterielle Phase, Parenchymphase und venöse Abflussphase dokumentiert (REITH, 2011a).

2.3.5 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die physikalischen Grundlagen der MRT („Magnetresonanztomographie“) sind deutlich komplexer als die der Computertomographie.

Sie ist eine der strahlungsfreien Untersuchungsformen der Radiologie unter Ausnutzung des magnetischen Momentes des Wasserstoffatoms.

Ein Wasserstoffatom besteht aus Atomkern und Hülle; auf dieser Hülle sitzt ein negativ geladenes Elektron, im Kern ein Proton mit einer positiven Ladung, womit sich eine elektrische Neutralität ergibt.

Für die Kernspintomographie ist das vorgenannte Proton von größter Wichtigkeit; es rotiert kreiselähnlich um die eigene Achse, immer unter der Bestrebung, seine Lage und Drehrichtung beizubehalten. Rotationsbedingt fließt ein elektrischer Strom mit Induktion eines magnetischen Moments.

Wird der Patient in ein extrem starkes Magnetfeld eingebracht, richten sich die Kernspins entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfelds in paralleler (energieärmer, überwiegende Ausrichtung) oder antiparalleler (energiereicher) Richtung aus („Längsmagnetisierung“); die Protonen rotieren um die Achse des Hauptmagnetfeldes („Präzession“) in feldstärkeabhängiger Frequenz („Präzessions- oder Larmorfrequenz“) (NOWARRA, REITER, 2014).

Die Einstrahlung eines auf diese Frequenz abgestimmten Hochfrequenzpulses lenkt die Magnetisierung transversal aus („Transversalmagnetisierung“) und überführt sie in einen

synchronisierten, angeregten Zustand, dessen Rückbildung in den Ausgangszustand („Relaxation“) schließlich messbar wird.

Während die Transversalmagnetisierung verloren geht, baut sich die ursprüngliche Längsmagnetisierung in einer gewebespezifischen Zeit unter Energieabgabe an die Umgebung (das sogenannte „Gitter“) wieder auf („T1-Spin-Gitter-Relaxation“); der magnetfeldunabhängige, durch die Protonen untereinander verursachte Verlust der Synchronisation („Spin-Dephasierung“) in transversaler Richtung wird als „T2-Spin-Spin-Relaxation“ bezeichnet.

Eine dritte Einflussgröße auf das gemessene Signal stellt die Anzahl der Protonen im untersuchten Gewebe dar („Protonendichte“) (DÖRFLER et al., 2012).

Die genannten Relaxationszeiten haben einen wesentlichen Einfluss auf die Signalintensitäten und schließlich auch die Kontraste der MRT: Aufnahmen mit einem hohen Teil T1-relaxationszeitbedingter Bildkontraste bezeichnet man als T1-gewichtete Aufnahmen, überwiegen die T2-relaxationszeitbedingten Kontraste als T2-gewichtete Aufnahmen.

Gewebe mit kurzen T1-Zeiten (wie Fett) zeigen in T1-gewichteten Aufnahmen eine hohe Signalintensität, während hier Strukturen mit langen T1-Zeiten (z.B. Wasser, Liquor) mit geringer Signalintensität zur Darstellung kommen.

Umgekehrt zeigen auf T2-gewichteten Aufnahmen Gewebe mit kurzen T2-Zeiten (z.B. Hirnparenchym) eine geringe Signalintensität, während Gewebe mit langen T2-Zeiten (z.B. Liquor) durch eine hohe Signalintensität aufweisen (WEISHAUPT, 2014).

Die bisher fehlende räumliche Zuordnung des messbaren Signals erreicht man durch Schaffung von ortsspezifischen kleinen Gefällen der Magnetfeldstärke („Schaltung zusätzlicher Schichtselektions-, Phasen- und Frequenzkodiergradienten“). Unter dem Wissen, dass die Präzessionsfrequenz der Spins feldstärkeabhängig ist, lassen sich so durch mehrfache Messungen aus verschiedenen Bereichen der gemessenen Schicht Daten akquirieren, die nach Übertragung in eine Art Koordinatensystem und komplexer mathematischer Transformation schließlich am Ende ein pixelbasiertes Bild der Messschicht mit unterschiedlichen Signalintensitäten ergibt.

Neben der Sichtbarmachung gewebeabhängiger Signalintensitäten können unter bei bekannten Relaxationszeiten auch Gewebe/Strukturen während der Messung unterdrückt, d.h.

„ausgeblendet“ werden. Grundlage hierfür ist (nach vorheriger Anregung durch einen 180 Grad-Inversionspuls) die Schaltung des für die Bildakquise notwendigen nach transversal auslenkenden 90 Grad-Hochfrequenzpulses möglichst genau zu dem Zeitpunkt, zu dem die zu unterdrückende Struktur das geringste Signal (aus der vorherigen Inversion) zeigt.

Praktische Beispiele für solche Sequenzen sind die FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) zur Unterdrückung freier und damit zur Sichtbarmachung anderer gewebsgebundener Flüssigkeiten und Ödemen oder auch die STIR- (Short TI Inversion Recovery) oder TIRM- (Turbo Inversion Recovery Measurement) Sequenz zur Fett-Unterdrückung (NOWARRA, REITER, 2014).

Ein weiteres Feld der Magnetresonanztomographie ist die diffusionsgewichtete Bildgebung, die dazu dient, die Brownsche Molekularbewegung (in der Ischämiebildung insbesondere eine Verminderung dieser in der Ischämiezone) darzustellen (DÖRFLER et al., 2012).

Hintergrund hierbei ist die frühzeitige metabolische Erschöpfung der Zelle im minderversorgten Areal mit Aufbrauchen der Energiereserven (ATP) und resultierendem Erliegen der Natrium-Kaliumpumpe. Die konsekutive Zelldepolarisation geht mit einer Wasserverschiebung nach intrazellulär einher. Das „Schrumpfen“ des Extrazellulärtraumes führt zu einer Verminderung der extrazellulären Wasserdiffusion, die sich quantitativ darstellen lässt (NANZ, 2014).

Zur Gefäßdarstellung dienen in der MRT meist die native Time-of-flight („TOF“)-Angiographie sowie die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie.

Die TOF-Angiographie nutzt den sogenannten Inflow-Effekt. Feststehendes Gewebe wird durch schnell hintereinander folgende Anregungspulse gehindert, seine Längsmagnetisierung wiederaufzubauen, einfließendes Blut befindet sich nur kurz in der angeregten Schicht und unterscheidet sich daher im Signalverhalten vom stationären Gewebe.

Im Rahmen der kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie wird zunächst ein nativer Datensatz akquiriert. Nach Injektion eines stark paramagnetischen, gadoliniumhaltigen Kontrastmittels verkürzen sich die Relaxationszeiten im KM-durchfluteten Gewebe, anschließend wird erneut eine (i.d.R. ebenfalls T1-gewichtete) Messung durchgeführt. Durch Subtraktion des nativen vom kontrastmittelverstärkten Datensatz ergibt sich der Gefäßdatensatz, der computergestützt durch eine Maximum-Intensity-Projektion

weiterverarbeitet und u.a. dreidimensional dargestellt werden kann (NOWARRA, REITER, 2014).

2.4 Krankheitsbild „Schlaganfall“

2.4.1 Häufigkeit und Relevanz

In den industriell entwickelten Nationen gehört der Schlaganfall zu den Top-3 der Todesursachen; häufiger todesursächlich sind nur koronare Herzkrankheit und Krebsleiden. Jährlich erleiden weltweit ca. 15 Mio. Menschen einen Schlaganfall, wovon 5 Mio. sterben und weitere 5 Mio. dauerhaft behindert und auf die Hilfe anderer angewiesen bleiben (WHO, 2014).

Angaben zur Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland variieren erheblich wegen einer fehlenden einheitlichen Begriffsdefinition und dem Stützen meist auf Sekundärdaten (wie z.B. Krankheitsartenstatistiken der Krankenkassen). Basierend auf einer Arbeit von Berger et. al. aus dem Jahr 2000, worin die Informationen von Bevölkerungsstudien und -registern sowie krankenhausbasierten Registern zusammengefasst wurden, steigt die Inzidenz des Schlaganfalls von 8/100.000 in der Altersgruppe 25-34 auf über 2.000/100.000 in hohem Lebensalter (> 85 Jahre) an (BERGER et al., 2000).

In der Gesamt-Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2012 rangiert der „Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“ auf Platz 8, knapp hinter der „nicht näher bezeichneten Demenz“ (STATISTISCHESBUNDESAMT, 2014).

Neben dem persönlichen Leid der Betroffenen hat der Schlaganfall auch eine hohe sozio-ökonomische Relevanz; basierend auf Daten des Erlanger-Schlaganfall-Registers ist bei überlebtem Schlaganfall von therapeutischen Lebenszeitkosten von 43.129 EUR pro Patient auszugehen (KOLOMINSKY-RABAS et al., 2006).

2.4.2 Definition

Unter einem Schlaganfall versteht man „ein akutes fokale-neurologisches Defizit basierend auf einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“ (VELTKAMP et al., 2012a). Der Begriff „Apoplex“ gilt als veraltet.

Unterschieden werden hierbei zwei Haupt-Krankheitsmechanismen: der ischämische Insult, (gekennzeichnet durch unmittelbare Drosselung der Energie- und Nährstoffzufuhr zum

Hirngewebe) sowie die intraparenchymatöse (ca. 10-15 % aller Schlaganfälle) bzw. subarachnoidale Blutung (QURESHI et al., 2001).

2.4.3 Pathomechanismen cerebrovaskulärer Erkrankungen

2.4.3.1 Ischämie

Auch der ischämische Insult kann nach Entstehungsmechanismus in 3 weitere Subgruppen unterteilt werden: Thrombose, Embolie und systemische Minderperfusion.

Thrombose

Thrombose bezeichnet hierbei eine umschriebene Verringerung des Blutflusses durch einen einengenden Prozess in einem oder mehreren Blutgefäßen. Verengung oder Verlegung des Gefäßlumens entstehen durch eine Veränderung der Gefäßwand und/oder durch die Anlagerung von Blutgerinnseln.

Die häufigste Veränderung ist die Atherosklerose mit intimaler und subintimaler, lokaler Vermehrung von Binde- und Fettgewebe sowie Muskelzellen, die schließlich zu einer Lumeinengung und einem Flusshinderniss führt. Die so gebildete teils aufbrechende Plaque wiederum begünstigt die Anlagerung von Blutplättchen und bildet die Grundlage für die lokale Gerinnselbildung. Betroffen hiervon sind hauptsächlich die großen extracraniellen und intracraniellen Gefäße (Abb. 7).

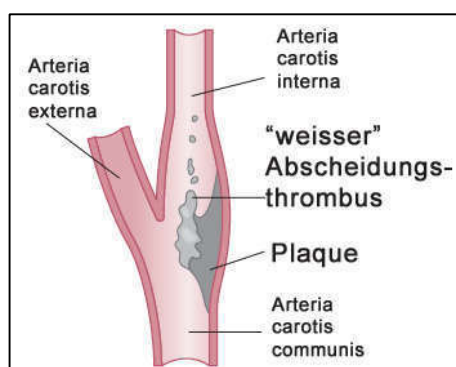


Abbildung 7: ACI mit Plaque und Abscheidungsthrombus, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 25 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Weitere eigenständige oder der intraluminalen Gerinnselformung zuträgliche Ursachen sind systemische hämostaseologische Störungen, wie beispielsweise eine Polycythämie oder eine Thrombozytose.

Pathologische Veränderungen der kleineren intracraniellen Perforatoren finden ihren Ursprung meist mehr in der chronischen Hypertonie (FISHER, 1965, 1968) zitiert nach (CAPLAN, 2009). Die gesteigerten Drücke führen u.a. zu einer reaktiven Hypertrophie der Tunica media und einer schleichenden Einengung des bereits geringen Gefäßlumens.

Seltenere lumeneinengende Gefäßveränderungen sind die „fibromuskuläre Dysplasie“, Arteritiden, wie beispielsweise die Takayasu-Arteritis, Dissektionen und akute Einblutungen in die vorbeschriebenen Plaques ((IMPARATO et al., 1983; LUSCHER et al., 1987; MOKRI, 2001; SHINOHARA, 2001); zitiert nach (CAPLAN, 2009)).

Embolie

Embolisches Material bildet sich an verschiedenen Stellen des Gefäß-Systems, wird schließlich mit dem Blutstrom verschleppt und verschließt vorübergehend oder dauerhaft ein oder mehrere Gefäße. Im Gegensatz zur Thrombose ist der Gefäßverschluss nicht lokaler Ursache, sondern begründet sich weiter proximal im Gefäß-System (Abb. 8).

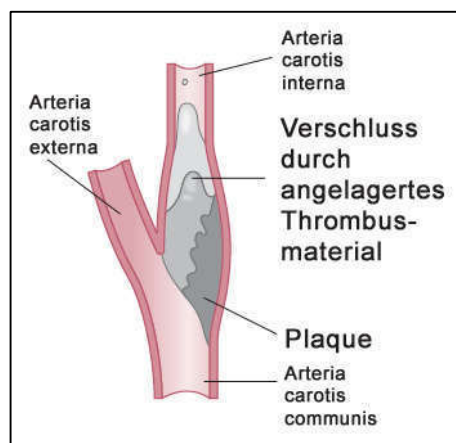


Abbildung 8: ACI mit Plaque und Verschluss thrombus, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 25 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Prädilektionsstellen für die Entstehung solcher Emboli finden sich an Herzklappen, in den Herzhöhlen, in Aorta, Carotiden und Vertebralarterien; man spricht von einer arterio-arteriellen-Embolie (Abb. 9). Gerinnsel venöser Quelle, die sogenannten „paradoxen

Embolien“, können bei Herzfehlern, wie Vorhof-Septum-Defekt oder persistierendem Foramen ovale, ins arterielle System und schließlich in die hirnversorgenden Gefäße gelangen.

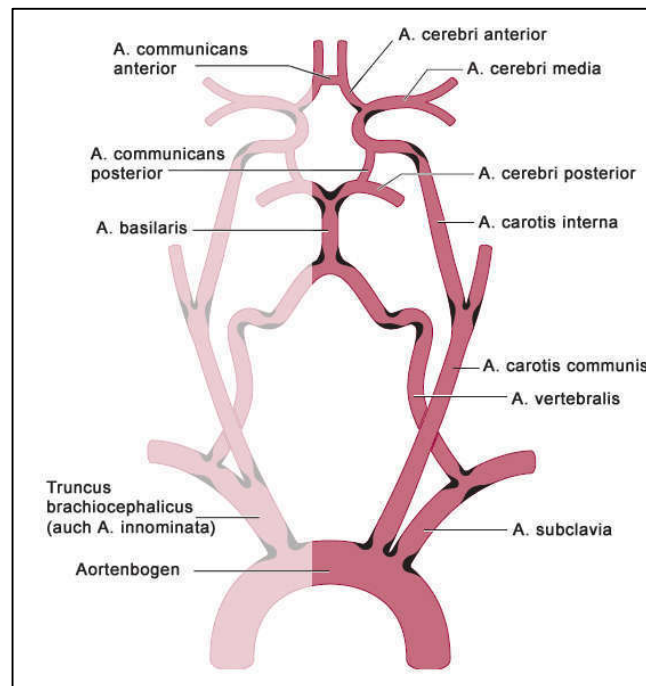


Abbildung 9: Prädispositionsstellen für Entwicklung atherosklerotischer Plaques, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 44 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

Seltenere Embolien stellen beispielsweise Fett- und Luftembolien oder Fremdmaterial durch Drogeninjektion dar ((MANNING, CAPLAN, 2006); zitiert nach (CAPLAN, 2009)).

Systemische Minderperfusion

Ein reduzierter systemischer Perfusionsdruck führt zu einer Minderdurchblutung des Hirngewebes. Zu den häufigsten Ursachen zählen das eigentliche meist herzfarktbedingte oder arrhythmie-bedingte Pumpversagen des Herzmuskels oder die systemische Hypotension, beispielsweise durch einen relevanten Blutverlust, oder andere hypovolämische Ursachen.

Hier zeigt sich üblicherweise innerhalb des Gehirns kein lokal umschriebenes ischämisches Areal, wie es beim Verschluss oder der hochgradigen Stenose eines versorgenden Gefäßes zu erwarten wäre. Vielmehr zeigen sich bei systemischer Minderperfusion bilaterale, diffuse Minderdurchblutungen, insbesondere in peripheren Grenzbereichen verschiedener Gefäßterritorien ((CAPLAN, 1999; MOHR, 1979; ROMANUL, ABRAMOWICZ, 1964);

zitiert nach (CAPLAN, 2009)). Asymmetrien der Unterversorgung sind meist in präformierten Gefäßstenosen begründet.

Alle vorgenannten Ursachen führen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Gewebeschädigung, die schließlich als „Infarkt“ bezeichnet wird. Auch auf Gefäßebene, speziell im Bereich der Kapillaren, kann es durch die Minderdurchblutung zu einer Schädigung kommen, so dass eine Reperfusion zu einer Einblutung in das ischämische Areal führen kann ((FISHER, ADAMS, 1987); zitiert nach (CAPLAN, 2009)).

Die Ausdehnung des Hirnparenchymschadens hängt von der Ausdehnung und Dauer der Minderperfusion sowie vom Vorhandensein einer Kollateralversorgung ab (siehe Kap. Penumbra-Konzept).

Die Parenchym- und Gefäßschädigung kann weiterhin zu einer mitunter raumfordernden Ödematisierung in den Stunden und Tagen nach dem Initialereignis führen.

2.4.3.2 Intracranielle Blutung

Intracranielle Blutungen werden nach betroffenem Kompartiment in vier Gruppen eingeteilt: 1. epidural, 2. subdural, 3. subarachnoidal und 4. intraparenchymatös.

1. Epidurale Blutung

Epidurale Blutungen sind meist traumatischer Genese. Das Blut stammt aus rupturierten meningealen Arterien - am häufigsten der A. meningea media - und sammelt sich zügig zwischen knöchernem Schädel und Dura mater (Abb. 10). (CAPLAN, 2009).

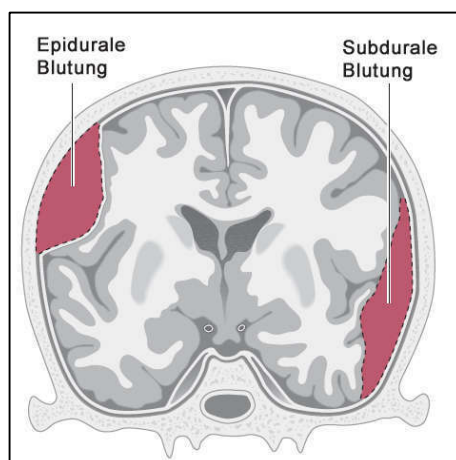


Abbildung 10: Intracranielle Blutungen: SDH und EDH, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 28 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

2. Subdurale Blutung

Auch hier findet sich die Ursache meist in (Bagatell-)Traumen. Es handelt sich um venöse Blutungen, die sich über Tage bis zu Wochen entwickeln und zwischen Dura mater und Arachnoidea lokalisiert sind.

Die Gemeinsamkeit epiduraler und subduraler Hämatome liegt in der Endstrecke aus Kompression und Verlagerung des Hirnparenchyms durch den steigenden intracraniellen Druck (Abb. 10). (CAPLAN, 2009).

3. Subarachnoidale Blutung

In diesem Kompartiment stammt das Blut meist aus rupturierten Aneurysmen oder arteriovenösen Gefäßmalformationen, seltener sind traumatische Ursachen oder Gerinnungsstörungen. Subarachnoidales Blut kann sich über die Liquorräume schnell auf der Hirnoberfläche verteilen ((CHICOINE, DACEY, 1997; WEIR, 1987); zitiert nach (CAPLAN, 2009)). Blut im Subarachnoidalraum zeigt häufig eine vasokonstriktive Wirkung auf die umspülten Hirngefäße (CAPLAN, 2009). Ischämische Infarkte durch die konsekutive Minderperfusion sind möglich. Ein hydrocephaler Aufstau durch Verkleben der liquorresorbierenden Granulationes arachnoideales ist eine weitere Komplikation der Blutungen in diesem Kompartiment (Abb. 11).

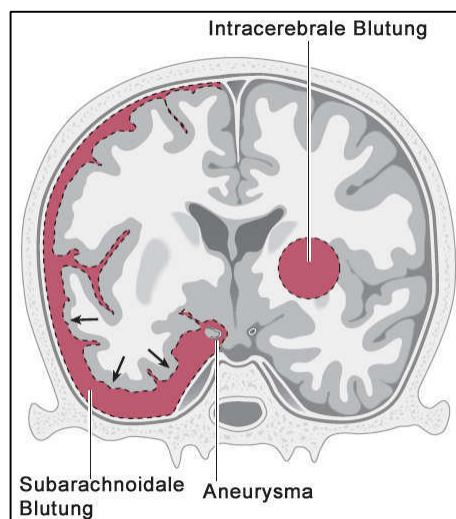


Abbildung 11: Intracranielle Blutungen: ICB und SAB, in Anlehnung an: Caplan, Louis R.: Caplan's Stroke (Fourth Edition), 2009, S. 28 - with permission from Elsevier Limited, Oxford/UK

4. Intracerebrale/intraparenchymatöse Blutung („ICB“)

Hierunter versteht man eine Einblutung unmittelbar in die Hirnsubstanz. Häufigste Ursache sind hypertensive Entgleisungen mit Ruptur kleinster, häufig vorgeschädigter Hirngefäße ((CAPLAN, 1988; CAPLAN, 1993; COLE, YATES, 1967; KAUFMAN, 1992; ROSENBLUM, 1977); zitiert nach (CAPLAN, 2009)). Auch eine erhöhte Blutungsneigung, insbesondere iatrogen durch Antikoagulantien verursacht, Traumata, Drogenkonsum, Gefäßmalformationen und -erkrankungen (wie beispielsweise die cerebrale Amyloid-Angiopathie) können eine intracerebrale Blutung verursachen (CAPLAN, 2009). Das Ausmaß der Schädigung ist abhängig von Blutungslokalisation, Größe und raumfordernder Wirkung der Einblutung (Abb. 11) (CAPLAN, 2009).

ICBs dehnen sich entlang der Faserbahnen der weißen Hirnsubstanz aus, bei Erreichen der Hirnoberfläche ergießt sich das Blut schließlich in den Subarachnoidalraum. Neben der lokalen Druckwirkung des Hämatoms und der sekundären Schwellung benachbarter Strukturen sind so die genannten Komplikationen der SAB (insbesondere der Hydrocephalus malresorptivus) auch bei primär intraparenchymatösen Blutungen möglich (CAPLAN, 2009).

2.4.4 Das Penumbra-Konzept

Wesentliche Erkenntnisse zur Pathophysiologie der cerebralen Ischämie entstammen Studien aus den 1980er Jahren. Zur Sichtbarmachung, Lokalisation und Quantifizierung des Gewebestoffwechsels diente hier die Positronenemissionstomographie ((BARON et al., 1984; HEISS, 1983); zitiert nach (THOMALLA et al., 2009)).

Im Falle einer akuten Ischämie lässt sich ein schwer geschädigter Infarktkern von einem umgebenden, kritisch minderperfundierten Areal („Penumbra“ – von lat. „Halbschatten“) differenzieren.

Im Infarktkern („Core“) kommt es aufgrund der bereits genannten anoxischen Depolarisation ohne zügige Reperfusion rasch zur Gewebenekrose. Im Penumbragewebe bleibt zunächst der Strukturstoffwechsel erhalten, bei fortbestehender Hypoperfusion dehnt sich der Infarktkern immer weiter in diesen Bereich aus.

Eine Wiederherstellung des Funktionsstoffwechsels im Penumbragewebe durch rechtzeitige Reperfusion kann hier den Gewebeuntergang verhindern; man spricht daher von Risikogewebe („tissue at risk of infarction“) ((ASTRUP et al., 1981; BARON et al., 1995); zitiert nach (THOMALLA et al., 2009)).

Die heute bekannten und verwendeten Schwellenwerte für die Definition des Infarktkerns (Bsp: CBV in der CT-Perfusion $< 2\text{ml}/100\text{g}$) (WINTERMARK et al., 2006), der Penumbra sowie eines weiteren umgebenden nicht kritisch minderperfundierten Areal („Bereich der benignen Oligämie“) basieren ganz wesentlich auf den genannten PET-Studien ((BARON, 1999; HEISS et al., 2001); zitiert nach (THOMALLA et al., 2009)).

2.4.5 Risikofaktoren

Grundlage für die Entwicklung von Präventionsstrategien ist die Analyse von Risikofaktoren. Während einige dieser Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, familiäre Prädisposition und ethnischer Background, nicht modifizierbar sind, gelten die arterielle Hypertonie, Herzkrankheiten (insbesondere Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern), Diabetes mellitus, (asymptomatische) Stenosen der A. carotis, Hyperlipidämie, Zigaretten- und Alkoholkonsum als beeinflussbare Faktoren in der Prävention des Schlaganfalls (SACCO, 1994; WOLF et al., 1992; WOLF et al., 1991b).

Nichtmodifizierbare Faktoren

Mit zunehmendem Alter steigt die Schlaganfall-Häufigkeit exponentiell, der überwiegende Teil der Patienten ist älter als 65 Jahre. Männer erleiden im Geschlechtervergleich häufiger Schlaganfälle, in der Gesamtzahl erscheinen Frauen allerdings - bedingt durch eine höhere Lebenserwartung - in vielen Studien überlegen (SACCO, 1997).

Ein Schlaganfall-Ereignis unter Verwandten ersten Grades gilt ebenfalls als Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalls ((KIELY et al., 1993); zitiert nach (SACCO, 1997)).

Modifizierbare Faktoren

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steigt proportional mit steigendem Blutdruck. Insbesondere der erhöhte systolische Werte erhöht das Risiko um das 2-4-fache. 35 bis 50% aller Schlaganfälle sind in den Meta-Analysen großer Schlaganfall-Studien mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert ((COLLINS et al., 1990; MACMAHON et al., 1990); zitiert nach (SACCO, 1997)).

Kardiale Vorerkrankungen stehen in einem deutlichen Zusammenhang mit dem Risiko für ischämische Schlaganfälle. Hierzu gehören Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen, Myokardinfarkte, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Hypertrophie ((SACCO, 1994); zitiert nach (SACCO, 1997)).

Ein chronisches Vorhofflimmern sticht als Hauptprädiktor mit einer Assoziation von 7-30% aller Schlaganfälle der über 60-Jährigen hervor ((WOLF et al., 1991a); zitiert nach (SACCO, 1997)).

Das „persistierende Foramen ovale (PFO)“ wird aufgrund möglicher paradoxer Embolien aus dem venösen System sowie lokaler Thrombenbildungen im Bereich des PFO (insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofseptumaneurysma) ebenfalls als Risikofaktor diskutiert (RINGLEB et al., 2016).

Eine Karotisstenose, die bereits zu einer zerebralen Durchblutungsstörung führte, ist ein weiterer wesentlicher Risikofaktor für einen erneuten Schlaganfall. Patienten mit einer solchen „symptomatischen“ Karotisstenose erleiden in bis zu 20 % der Fälle im ersten Jahr ein Rezidiv, „asymptomatische“ Stenosen bergen ein 1-2%iges Schlaganfallrisiko (RINGLEB et al., 2016).

Stoffwechselstörungen gelten - wie bei kardiovaskulären Erkrankungen - auch als Risikofaktoren für cerebrovaskuläre Erkrankungen. Serum-Cholesterinwerte über 240 mg/dl sowie Low-Density-Lipoprotein-Werte (LDL) über 160 mg/dl stehen in einem klaren Zusammenhang zur Auftretenswahrscheinlichkeit von Schlaganfällen. Diabetes mellitus gilt als weiterer Risikofaktor. Hier stehen Dauer und Ausprägung der Erkrankung im vorgenannten Zusammenhang (RINGLEB et al., 2016).

Während geringe Mengen an Alkohol schlaganfallprotektiv wirken, resultieren aus dem (regelmäßigen) Genuss größerer Alkoholmengen (durch einen entstehenden Hypertonus) ischämische sowie auch blutige Schlaganfälle. Zigarettenkonsum gilt bereits in geringem Maße als Risikofaktor, längerfristiger und intensiver Konsum erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls sowie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit deutlich (RINGLEB et al., 2016).

Als weiterer Risikofaktor gilt der Konsum von Crack, Kokain oder anderer synthetischer Drogen (RINGLEB et al., 2016). Hier treten ischämische Schlaganfälle durch akute Vaskulitiden sowie insbesondere Parenchymblutungen durch Blutdruckspitzen auf.

2.4.6 Klinische Schlaganfallsyndrome

Ischämien der vorderen Zirkulation

Stromgebiet der A. carotis interna

Extracranielle Verschlüsse führen in der Regel zu hemisphärischen Ischämien mit kontralateraler Halbseitensymptomatik. Ein proximaler Verschluss der ACI kann (aufgrund der regelhaften Kollateralversorgung über die A. communicans anterior) teilweise nur mit geringen Symptomen einhergehen, distale Verschlüsse im Bereich des Carotis-T münden häufig in einer ausgedehnten Infarktsymptomatik (RINGLEB et al., 2016).

Ein meist embolischer, kurzzeitiger Verschluss der A. centralis retinae (aus der A. ophtalmica) führt zu einem - häufig vorübergehenden - monokularen, sich in der Regel von oben nach unten ausbreitenden Visusverlust („Amaurosis fugax“) (RINGLEB et al., 2016).

Stromgebiet der A. cerebri media

Das sogenannte „Mediasyndrom“ gilt als die häufigste Form eines Schlaganfalls. Führend sind hier eine armbetonte Hemiparese, Hemihypästhesie und Dysarthrie bzw. Aphasie. Weiterhin „treten sensible, motorische oder sensomotorische, kontralaterale Halbseitensymptome, Störungen der Sprechmotorik, neuropsychologische Syndrome, wie Aphasien oder Apraxien, Lese- und Rechenstörungen auf“ (RINGLEB et al., 2016). Gesichtsfeldeinschränkungen zeugen von einer Beteiligung der zentralen Sehbahn. Hämodynamische Infarkte imponieren meist mit einer - teilweise blutdruckabhängigen - fluktuierenden Klinik (RINGLEB et al., 2016).

Stromgebiet der A. cerebri anterior

Isolierte Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri anterior sind selten (< 5%). Klinisch manifestieren sie sich in einer distal betonten Parese des kontralateralen Beins (teils bis zur Hüfte reichend), Sensibilitätsstörungen und Apraxien sind selten (RINGLEB et al., 2016). Bilaterale Anterior-Infarkte treten bei einer normvariantig möglichen Hypo- oder Aplasie eines A1-Segmentes oder iatrogen, insbesondere nach Clipping von Aneurysmen, in diesem Bereich auf. Klinisch zeigt sich neben der doppelseitigen motorischen Symptomatik häufig eine schwere Antriebsstörung (RINGLEB et al., 2016).

Ischämien der hinteren Zirkulation

A. vertebralis

Der proximale Abschnitt der A. vertebralis gilt als Prädilektionsstelle für arteriosklerotische Veränderungen. Beiderseitige hochgradige Stenosen oder ausgeprägte einseitige Hypoplasie führen zu hämodynamischen Ischämien der hinteren Zirkulation (RINGLEB et al., 2016).

Stromgebiet der A. cerebelli inferior posterior („PICA“)

Ca. 2/3 des ipsilateralen Kleinhirns werden durch die A. cerebelli inferior posterior versorgt. Ein Verschluss führt zu einer ipsilateralen Ataxie, rotierendem Spontannystagmus, Dysmetrie, deutlicher Zeigeataxie und Rebound-Phänomen (RINGLEB et al., 2016).

Raumfordernde PICA-Infarkte können zu Störungen der Hirnstammfunktion oder durch Verlegung des IV. Ventrikels zu einem Hydrozephalus führen.

A. basilaris

Verschlüsse der großen und kleinen basilären Perforatoren führen in Abhängigkeit vom versorgten Gebiet zu vielfältigen Ausfällen. Typisch sind hier beiderseitige, gekreuzte klinische Symptome (RINGLEB et al., 2016).

Bei großen Hirnstamminfarkten kann eine deutliche Beeinträchtigung der Blickmotorik imponieren. „Ein- oder doppelseitige horizontale Blickparesen, internukleäre Ophthalmoplegie, Abduzensparese, nukleäre oder infranukleäre Okulomotoriusparese und die Kombination von horizontaler Blickparese und internukleärer Ophthalmoplegie („Eineinhalb-Syndrom“) können auftreten“ (RINGLEB et al., 2016).

Stromgebiet der A. cerebri posterior

Aus der proximalen A. cerebri posterior gehen relevante Gefäße hervor: A. choroidea posterior und die Arteriae thalamoperforantes anterior und posterior versorgen Thalamus, Corpus geniculatum laterale und Teile des oberen Hirnstammes.

Verschlüsse führen hier zu Thalamusinfarkten, die sich klinisch durch Apathie, Desorientiertheit, Aspontaneität, Blickparesen, Störungen der Okulomotorik, homonyme Hemianopsie zur Gegenseite, Hemineglect, Hemiataxie sowie Gedächtnisstörungen manifestieren (RINGLEB et al., 2016).

Eine besondere Bedeutung erfährt die seltene „Percheron-Arterie“. Bei gemeinsamem Ursprung der Thalamusperforatoren aus einem P1-Segment resultiert aus einem P1-Verschluss ein bilateraler Thalamusinfarkt (PERCHERON, 1977).

Ein Verschluss beider Aa. cerebri posteriores führt zur kortikalen Blindheit, die sich durch ein Nichterkennenkönnen, klinisch häufig durch Verwirrtheit der Patienten, präsentiert (RINGLEB et al., 2016).

2.4.7 Behandlungspfade/Therapiekonzepte der Akutphase

Empfehlungen zur Organisation der Behandlung von Schlaganfall-Patienten

„Der Schlaganfall ist als medizinischer Nofall anzusehen“, Patienten mit diesem Krankheitsbild sollen in spezialisierten Abteilungen („Stroke Units“) behandelt werden, um Tod und Behinderung zu minimieren (VELTKAMP et al., 2012a).

In der präklinischen Routine ist die therapieentscheidende Differenzierung zwischen ischämischem Schlaganfall und intracranieller Blutung nicht möglich. Das vielversprechende Konzept der Mobilen Stroke Unit (einem mit CT und Laborequipment ausgestatteten Spezial-Rettungswagen) ist noch nicht flächendeckend verfügbar und wird daher derzeit überwiegend im Studienbetrieb eingesetzt (KETTNER et al., 2017; WALTER et al., 2010).

Dem überwiegenden Teil der Schlaganfallpatienten entgeht eine Thrombolysetherapie, weil sie nicht schnell genug eine geeignete Zielklinik erreichen ((BARBER et al., 2001); zitiert nach (VELTKAMP et al., 2012a)).

Eine erfolgreiche Versorgung von Schlaganfallpatienten setzt eine funktionierende Rettungskette voraus. Hierzu gehören ein rasches Erkennen der Symptome, die unmittelbare Alarmierung des Rettungsdienstes, nach strukturierter präklinischer Versorgung ein bevorzugter Transport mit Voranmeldung im Zielkrankenhaus sowie eine rasche und zielgerichtete Diagnostik und Therapie im Krankenhaus (VELTKAMP et al., 2012a).

Innerklinisch beeinflusst ein strukturierter Teamansatz das Initialmanagement beim Schlaganfall positiv ((VAN WIJNGAARDEN et al., 2009); zitiert nach (VELTKAMP et al., 2012a)) und führt zu höheren Thrombolyseraten ((DIRKS et al., 2011); zitiert nach (VELTKAMP et al., 2012a)).

Basierend auf dem „Time is Brain“-Gedanken sollten die innerklinischen Abläufe so effektiv organisiert sein, dass ein Schlaganfallpatient spätestens 10 Minuten nach Erreichen der Klinik ärztlich untersucht, eine cranielle CT nach 25 Minuten und eine Behandlung („Door-to-needle“) innerhalb von 60 Minuten begonnen wird. Innerhalb von 3 Stunden nach Eintreffen sollte eine Monitorüberwachung realisiert sein (STROKE, HEALTH, 1996).

2.4.7.1 Basisdiagnostik

Die cranielle CT gilt als die wichtigste apparative Untersuchung bei Schlaganfallpatienten. Eine cranielle MRT kann eine CCT ersetzen, wenn sie rasch verfügbar ist und geeignete Sequenzen zum Blutungsausschluss zur Verfügung stehen (VELTKAMP et al., 2012a).

Eine Bestimmung der Routinelaborparameter (Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Blutzucker), die Anfertigung eines EKG, Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung gelten als Basisdiagnostik bei jedem Schlaganfallpatienten. Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluß (untermauert durch einen NIHSS-Wert größer gleich 10 Punkten, NIHSS: Tabelle 8 im Anhang) kann eine CT- oder MR-Angiographie Patienten für eine interventionelle Therapie detektieren (VELTKAMP et al., 2012a).

Der Einsatz eines Point-of-Care-Labors, insbesondere die Bestimmung der Gerinnungsparameter von Patienten unter Antikoagulantientherapie oder unbekanntem Gerinnungsstatus, kann die Zeit bis zur Einleitung der Thrombolyse verkürzen ((RIZOS et al., 2009); zitiert nach (VELTKAMP et al., 2012a)).

2.4.7.2 Allgemeine Behandlung

Überwachung der Vitalfunktionen und regelmäßige Erhebung des neurologischen Status gelten als obligat. Bei Patienten mit schweren Schlaganfällen gilt es, die Atemwege - ggf. unter zusätzlicher Oxygenierung - freizuhalten bzw. zu sichern.

Hypertensive Blutdruckwerte sollen in der Akutphase toleriert werden, so lange kritische Grenzen nicht überschritten werden. Zielwerte von 180 mmHg systolisch und 100 mmHg diastolisch werden für Patienten mit vorbestehendem Bluthochdruck empfohlen, Patienten mit blander Vorgeschichte sollten auf niedrigere Werte eingestellt werden (160–180/90–100 mmHg) ((ADAMS et al., 2007); zitiert nach (VELTKAMP et al., 2012a)).

Systolische Werte über 220 mmHg und diastolische Werte über 120 mmHg bedürfen in jedem Fall einer langsamen Senkung. Hierbei gilt es, interkurrente Indikationen zur raschen Blutdrucksenkung (z.B. akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, akutes Nierenversagen, Aortenaneurysma) zu beachten (VELTKAMP et al., 2012a).

Patienten, die einer Thrombolyse- oder einer Antiokoagulantientherapie unterzogen werden sollen, sollten aufgrund der Blutungsgefahr systolische Blutdruckwerte von 185 mmHg nicht überschreiten (VELTKAMP et al., 2012a).

Weiterhin essentiell ist die Vermeidung einer Hypotonie; diese sollte durch den Einsatz von geeigneten Infusionslösungen und/oder Katecholaminen therapiert werden (VELTKAMP et al., 2012a).

Anzustreben sind außerdem eine Normoglykämie (Serumglukosespiegel über 200 mg/dl sollten mittels Insulin korrigiert werden.) sowie eine Normothermie (Einleitung einer antipyretischen Therapie bei Körperkerntemperatur über 37,5° C.). Der Elektrolytstatus sollte überprüft und bei relevanten Abweichungen korrigiert werden (VELTKAMP et al., 2012a).

2.4.7.3 Rekanalisierende Therapien

„Die intravenöse Behandlung mit rekombinantem Plasminogenaktivator („rtPA“) wird innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters zur Behandlung ischämischer Hirninfarkte (...) empfohlen (0,9 mg/kg KG, Maximum von 90 mg, 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss als Infusion über 60 Minuten)“ (VELTKAMP et al., 2012a). Diese Therapie führte in großen randomisierten Studien zu einem signifikant besseren klinischen Outcome nach ischämischem Schlaganfall (HACKE et al., 2004; LEES et al., 2010; NINDSSTUDYGROUP, 1995) und wurde durch Daten des SITS-Registers nochmals untermauert (WAHLGREN et al., 2007; WAHLGREN et al., 2008).

rtPA als medikamentöser Standard

Dem fibrinolytischen System kommt bei der Kontrolle der normalen Fibrinbildung sowie der Auflösung von Fibringerinnsele im körpereigenen Heilungsprozess mit seinem Haupteffektor Plasmin eine führende Rolle zu (OFFERMANN, 2016).

Das proteolytisch wirkende Enzym Plasmin wird aus der im Plasma in relativ hoher Konzentration vorliegenden Vorstufe Plasminogen durch Proteolyse freigesetzt. Die Aktivierung erfolgt vor allem durch gewebespezifischen Plasminogenaktivator (engl. tissue-type plasminogen activator, kurz: t-PA) und Urokinasetyp-Plasminogen-Aktivator (kurz: u-PA) (OFFERMANN, 2016).

Die Erstbeschreibung der erfolgreichen Reinigung menschlichen t-PAs aus humanem Gebärmutter-Endothel stammt aus dem Jahr 1979 (RIJKEN et al., 1979). Zwischenzeitlich wurde der genetische Code von t-PA auf *Escherichia coli*-Bakterien übertragen (SARMIENTOS et al., 1989), heute wird der Wirkstoff unter Verwendung von Ovarial-Zellkulturen des chinesischen Hamsters gentechnisch hergestellt (BOEHRINGERINGELHEIMPHARMAGMBH&CO.KG, 2018). Es handelt sich um eine einzelkettige Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 78 kDA (MADHANI et al., 1993). Das Enzym mit dem Freinamen „Alteplase“ zirkuliert im Kreislauf nach intravenöser Applikation zunächst weitgehend inaktiv und wird schließlich nach Bindung an Fibrin aktiviert. In diesem Zustand aktiviert es das an Fibrin gebundene Plasminogen zu Plasmin, welches Fibringerinnsel abbaut und so den Thrombus auflöst (BOEHRINGERINGELHEIMPHARMAGMBH&CO.KG, 2018).

Alteplase wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert und rasch aus dem Blut eliminiert. Die dominante Plasmahalbwertszeit beträgt 4-5 Minuten, nach 20 Minuten verbleiben weniger als 10% der Anfangskonzentration im Plasma (BOEHRINGERINGELHEIMPHARMAGMBH&CO.KG, 2018).

Der Plasminogen-Aktivator u-PA ist ein ursprünglich aus menschlichem Urin bzw. Nierenzellkulturen gewonnene (und heute ebenfalls gentechnisch produzierbare) Protease ohne Fibrinspezifität. Sie dient der Aktivierung von zellgebundenem Plasminogen und somit der Fibrinolyse im Gewebe (beispielsweise im Zuge der Wundheilung) (OFFERMANN, 2016). Im Zuge einer lokalen Lyse kann ein Thrombus mit Urokinaselösung infiltriert werden. Hierbei macht man sich die spezifische Affinität des Wirkstoffes zum Plasminogenmolekül zunutze, das durch Hydrolyse in Plasmin umgewandelt wird (MEDACGMBH, 2018). Eine Zulassung für die Behandlung des Schlaganfalles besitzt das Medikament Urokinase in Deutschland nicht.

Während der Planungs-, Rekrutierungs- und Auswertephase unserer Studie war die intravenöse Lysetherapie die einzige zugelassene Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Eine

intraarterielle Behandlung von akuten Verschlüssen der terminalen A. carotis interna, des Hauptstammes der A. cerebri media sowie der A. basilaris mittels „Plasminogenaktivatoren oder Urokinase und/oder eine mechanische Thrombusextraktion“ (ggf. nach Notfallverlegung in ein Zentrum mit Interventionsmöglichkeit unter überbrückender i.v.-Lyse) waren als „individueller Heilversuch“ möglich (VELTKAMP et al., 2012b).

Entwicklung und Fortschritte der intra-arteriellen Therapie, Evolution der (Thrombektomie-)Devices

Intraarterielle Thrombolyse

Hauptpfeiler der intra-arteriellen Therapie beim ischämischen Schlaganfall war zunächst die Applikation eines Thrombolytikums unmittelbar in ein verschlossenes Gefäß. Im Rahmen der PROACT-Studien wurden (placebo-kontrolliert) Patienten mit nachgewiesenem Verschluss der proximalen A. cerebri media mittels intra-arterieller Pro-Urokinase behandelt (DEL ZOPPO et al., 1998; FURLAN et al., 1999). Trotz signifikant höherer Rekanalisationsraten und besserem klinischem Outcome bei akzeptablen Komplikationsraten (Im Vordergrund standen postinterventionelle Blutungen.) in der Interventionsgruppe erhielt das Medikament keine Zulassung für diese Therapieform (SPIOTTA et al., 2015). Die lokale intra-arterielle Thrombolyse wurde fortan als „off-label-Use“ bei klinisch schwer betroffenen Patienten im fortgeschrittenen Zeitfenster eingesetzt.

Adjuvante endovaskuläre Therapieformen

Mikrodraht-Manipulation

Das erste eingesetzte Verfahren zur Thrombus-Destruktion war die Mikrodraht-Manipulation: Hierzu wurde die Spitze eines Mikroführungsdrahtes in Form eines „J“ oder „C“ konfiguriert und mehrfach zügig in und durch den Thrombus gesteuert. Das Vorbringen eines Mikrokatheters mit überstehender Drahtspitze oder auch die Konfiguration eines „Schwanenhalses“ boten eine Möglichkeit der aggressiveren Fragmentierung (SPIOTTA et al., 2015). Neben dem primären Ziel der direkten Thrombuszerstörung stand die Idee der Angriffsflächenvergrößerung für die thrombolytische Therapie im Vordergrund.

Ballonkatheter-Einsatz

Die ursprünglich zur Angioplastie oder zum Gefäß-Remodelling bei Coil-Embolisation entwickelten Ballon-Katheter wurden stellenweise zur mechanischen Wiedereröffnung von Gefäßen benutzt (RINGER et al., 2001).

Intracranielle Stents

Die Einführung intracranieller Stents, die eigentlich zur Behandlung von Gefäßstenosen entwickelt wurden, bot neue Möglichkeiten. Durch eine vorübergehende Freisetzung auf Höhe des Thrombus konnte dieser mechanisch aufgebrochen und der Blutfluss zumindest teilweise wiederhergestellt werden (KELLY et al., 2008). Die SARIS-Studie zeigte hohe Rekanalisationsraten und ein mäßiges klinisches Outcome bei intracranielem Stentimplantation in der Akutphase nach Nachweis eines großen Gefäßverschlusses. Limitierend für dieses Vorgehen war allerdings die unbedingte Notwendigkeit einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung (LEVY et al., 2011; LEVY et al., 2009).

Thrombektomie-Systeme

Merci-Device

Der Merci-Retriever (ein Akronym für „Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia“) der Firma Concentric Medical (Mountain View, Kalifornien/USA) war 2004 das erste durch die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration, kurz: FDA) zugelassene Device zur mechanischen Thrombektomie (PIERRE GOBIN et al., 2004).

Das Merci-Device basiert auf einem korkenzieherartig geformten Draht, der mikrokathetergestützt vorgebracht und im Thrombus mit dem Ziel platziert wird, ihn am Stück zu bergen. Weiterhin verfügt das System über einen Ballonkatheter, der auf Höhe der Carotisbifurkation platziert und während des Thrombektomiemanövers inflatiert wird. Durch die proximale Gefäßokklusion kann der Thrombus auch über eine längere Distanz mit reduziertem Risiko einer Verschleppung von Thrombusfragmenten in die Peripherie zum Katheter zurückgezogen werden (SPIOTTA et al., 2015).

Die Rekanalisationsraten der Merci-Studien lagen zwischen 43 und 55% und steigerten sich mit zunehmender Expertise der Anwender ohne zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes zu führen. Ein mRS ≤ 2 (mRS: Tabelle 6 im Anhang) wurde nur bei 36% der

Patienten erreicht (FLINT et al., 2007; SMITH, INVESTIGATORS, 2006; SMITH et al., 2008; SMITH et al., 2005).

Eine weitere Modernisierung erfuhr das System mit der Einführung des „Distal Access Catheters“ (Fa. Concentric Medical). Mit ihm gelang ein stabilerer Vorstoß bis zu den intracraniellen Gefäßen und es entstand gleichzeitig eine bessere Aspirationsmöglichkeit nahe des Thrombus (JANKOWITZ et al., 2012; TURK et al., 2012).

Phenox-Clot-Retriever

Der Phenox Clot Retriever (pCR der Fa. phenox, Bochum) besteht aus einem flexiblen Nitinol-Platin-Kern, der von bürstenartig aufgestellten und nach distal breiter werdenden Mikrofilamenten umgeben ist. Bei Versionen mit großem Durchmesser wurde zusätzlich am proximalen Bürstenende ein kleiner Drahtkorb angebracht (PROTHMANN et al., 2012). Das System wird distal des Thrombus platziert und unter kontinuierlicher Aspiration am Führungskatheter langsam zurückgezogen (PROTHMANN et al., 2012). Unter alleiniger Verwendung dieses Systems konnten gute Rekanalisationsergebnisse in 54,4% der Fälle bei klinischer Verbesserung in 37% (im Hinblick auf den mRS) erreicht werden (PROTHMANN et al., 2012).

Penumbra-System

Das Penumbra-System (Penumbra Inc., Alameda/CA) wurde zur gleichzeitigen Thrombus-Aspiration und Extraktion aus intracraniellen Gefäßen entwickelt und nimmt eine Zwischenstellung zwischen proximalen und „on the Spot“-Systemen ein.

Das Device besteht aus zwei Hauptkomponenten: einem Reperfusionskatheter und einem sog. „Separator“. Ergänzend kann ein Pumpensystem verwendet werden, um einen kontinuierlichen Sog am Katheter zu erzeugen (PSYCHOGIOS et al., 2012).

Zu Beginn des Manövers wird der Reperfusionskatheter draht- und/oder mikrokathetergestützt zum Verschuß gesteuert. Nach Freiwerden des Katheterlumens wird der Separator (ggf. mehrfach) in den Thrombus navigiert und schließlich unter Aspiration am Reperfusionskatheter in dessen Spitze unter Mitnahme von Thrombusmaterial zurückgezogen (PSYCHOGIOS et al., 2012).

Mit diesem System und der genannten Technik schwankten die Rekanalisationsraten zwischen 67 und 100%, ein gutes klinisches Outcome nach 3 Monaten zeigten zwischen 25 und 48% der Patienten, die Mortalität betrug zwischen 11 und 45% (PSYCHOGIOS et al., 2012).

Solitaire-AB/FR-Stent-System

Das Solitaire AB/FR-Device ist ein selbst-entfaltender und vollständig retrahierbarer Nitinol-Stent, der ursprünglich als Remodelling-Device für die stentassistierte Behandlung breitbasiger Aneurysmen entwickelt wurde. Dieser wird nach vorheriger drahtgestützter Platzierung eines Mikrokatheters innerhalb des Thrombus freigesetzt, geöffnet und zusammen mit dem Mikrokatheter geborgen (PAPANAGIOTOU et al., 2010; ROTH et al., 2010). Eine detaillierte Beschreibung des Manövers folgt im Material- und Methodenteil dieser Arbeit (siehe Kap. 3.2.3.1: Das Solitaire AB/FR-Device®).

Das System zeigte bei retrospektiver Auswertung nicht nur vielversprechende technische, sondern auch wegweisende klinische Ergebnisse (PAPANAGIOTOU et al., 2010; ROTH et al., 2010).

3 Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche, Ziele & Fragestellungen

Im Vorfeld der Studie wurde eine intensive Literaturrecherche (u.a. in der bibliographischen Referenzdatenbank „PubMed“) durchgeführt.

Die intravenöse Thrombolyse mittels Fibrinolytika (tPA) gilt als erprobte Therapie für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. Sie senkt zugleich Morbidität als auch Mortalität (HACKE et al., 2008b; NINDSSTUDYGROUP, 1995). In der Subgruppe der Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss eines großen hirnversorgenden Blutgefäßes erreicht die iv-Lyse ein gutes klinisches Ergebnis (modified Rankin Scale ≤ 2), allerdings nur in 15-25% der Fälle. Dem gegenüber stehen 40% gutes klinisches Outcome bei iv-Lyse-Patienten mit kleinen/peripheren Schlaganfällen (BHATIA et al., 2010; RUBIERA et al., 2011). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit ausgeprägten Gefäßverschlüssen der hirnversorgenden Gefäße von einer alternativen oder ergänzenden rekanalisierenden Therapie profitieren könnten.

Im ersten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts wurden zahlreiche unterschiedliche Systeme zur Gefäßrekanalisation entwickelt, ihre klinische Anwendung in Studien beschrieben (WHITE et al., 2011).

Es fehlten allerdings eindeutige Beweise des klinischen Nutzens der mechanischen Rekanalisation bei Patienten der o.g. Subgruppe mit Verschlüssen der großen hirnversorgenden Gefäße. Als Kernkritikpunkt an den vorhergehenden Studien gilt, dass das Hauptaugenmerk hauptsächlich auf dem Erfolg der Wiederöffnung des Zielgefäßes und nicht auf dem klinischen Outcome lag (PAPANAGIOTOU et al., 2011a; SCHELLINGER, HACKE, 2010).

Eine 2010 beschriebene Art der mechanischen Rekanalisation mittels eines katheterbasierten Stent-Systems zeigte bei retrospektiver Auswertung nicht nur vielversprechende technische sondern auch wegweisende klinische Ergebnisse (PAPANAGIOTOU et al., 2010; ROTH et al., 2010).

Ziel der prospektiv angelegten ReFlow-Studie war die systematische Beurteilung der Machbarkeit und Sicherheit der mechanischen Rekanalisation der großen hirnversorgenden Gefäße bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall. Es stand das funktionelle und klinische Outcome der Patienten nach 30 und 90 Tagen im Mittelpunkt des Interesses, da vorherige Studien u.a. zeigten, dass das Maß der Wiederöffnung des Gefäßes nicht

zwangsläufig mit dem Ergebnis des klinischen Outcomes korrelierte (PENUMBRAPIVOTALSTROKETRIALINVESTIGATORS, 2009; SMITH et al., 2008).

3.2 Namensgebung, Studiendesign, Registrierung

Namensgebung: „ReFlow“ ist ein Akronym des englischen Studientitels (The Mechanical REcanalization With FLOW Restoration in Acute Ischemic Stroke Study)

Die ReFlow-Studie war eine prospektive, mono-zentrische, nicht randomisierte Studie des Universitätsklinikums des Saarlandes am Standort Homburg (Saar). Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Votum Nr. 149/10 vom 21.09.2010) wurden zwischen September 2010 und November 2011 alle Patienten mit einem Schlaganfall-Symptom-Zeitfenster (Auftreten erster Symptome bis Eintreffen in unserer Klinik) unter 6 Stunden gescreent. Insgesamt 40 Patienten, die die definierten Kriterien erfüllten, wurden schließlich in die Studie eingeschlossen.

Es erfolgte eine Registrierung beim U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov) unter der Nummer: NCT01210729.

3.3 Studienprotokoll, Endpunkte

Tabelle 2: Einschlusskriterien der ReFlow-Studie

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Patientenalter: 18-85 Jahre- Patienten mit akut aufgetretenem Schlaganfall im 0-6h Zeitfenster seit Beginn der Symptomatik und in der Angiographie nachgewiesenem Verschluss mit einem TICI-Wert von 0 oder 1 (TICI-Skala: Tabelle 7 im Anhang) einer großen cerebralen Arterie (A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris, A. vertebralis)- NIHSS > 10- Einwilligung des Patienten

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der ReFlow-Studie

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- schwangere Patientin- demarkiertes Infarktareal in der initialen CCT oder intracranielle Blutung- rapide Verbesserung der neurologischen Symptomatik- NIHSS > 30 oder Koma- Antikoagulation mit Warfarin mit INR > 3.0- Thrombozyten < 30.000/μl Blut- Blutglukosewert < 50mg/dl- Lebenserwartung < 90 Tage

Primärer Endpunkt der Studie war das klinische Outcome der eingeschlossenen Patienten nach 3 Monaten. Hierzu erfolgten klinische Untersuchungen bei Aufnahme, Entlassung und nach 90 Tagen. Zur Erfassung des Patientenzustandes nutzten wir die „modified Rankin Scale (mRS)“ (NINDSSTUDYGROUP, 1995; VAN SWIETEN et al., 1988). Ein mRS-Wert von 0, 1 und 2 wurde als „gutes klinisches Outcome“ definiert, als „schlechtes Outcome“ wurden mRS-Werte von 3-6 gewertet.

Gemäß gültiger Leitlinien (DGN, 2009) wurde bei allen Patienten nach initialer klinischer Untersuchung eine cranielle Computertomographie zum Ausschluss einer intracraniellen Blutung sowie ergänzend eine CT-Angiographie zur Beurteilung des Gefäßstatus durchgeführt.

Potentielle Studienpatienten wurden über die mögliche Teilnahme aufgeklärt, das Studienprotokoll nach vorliegender Einverständniserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters weitergeführt.

Bei Nachweis eines Verschlusses einer großen hirnversorgenden Arterie (z.B. der Arteria carotis interna, des Segmentes M1 der A. cerebri media oder der Arteria basilaris) wurde - nach Ausschluss von Kontraindikationen - mit einer intravenösen Thrombolyse mittels tPA begonnen.

Tabelle 4: Kontraindikationen der i.v.-Thrombolyse

Kontraindikationen der i.v.-Thrombolyse
Alter <18 oder >80 Jahre Unklares Zeitfenster Intrakranielle Blutung NIHSS-Score >25 Krampfanfall zu Beginn der Symptomatik Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten Stattgehabter Schlaganfall in der Anamnese und Diabetes mellitus Gabe von Heparin in den vergangenen 48 h und erhöhte partielle Thromboplastinzeit Thrombozytenzahl <100.000/ μ l Systolischer Blutdruck >185 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg Blutzucker <50 mg/dl oder >400 mg/dl Klinischer Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung auch bei unauffälligem kraniellem CT Orale Antikoagulation Größere Operationen oder Verletzungen in den letzten 3 Monaten Andere Ursachen eines erhöhten Blutungsrisikos

Kontraindikationen der i.v.-Thrombolyse, zitiert aus (YILMAZ, REITH, 2012), dort modifiziert nach (HACKE et al., 2008a)

Es schloss sich der umgehende Transfer in die benachbarte Angiographie-Suite an. In Abhängigkeit vom neurologischen Patientenzustand fand schließlich die Intervention entweder unter vollem Bewusstsein, leichter Sedierung oder Narkose mit Intubation und Beatmung statt.

Sicherheits- und sekundäre Endpunkte

Sicherheitsendpunkte waren symptomatische intracranielle Blutungen (Wobei „symptomatisch“ definiert wurde als Verschlechterung des neurologischen Patientenstatus um mindestens 4 Punkte der NIHSS.) sowie Schlaganfallbedingte Todesfälle nach 90 Tagen.

Sekundäre Endpunkte unserer Studie waren das angiographische Rekanalisationsergebnis (erfasst mittels TICI), die „door-to-device-time“ (Zeit von Ankunft im Krankenhaus bis zur Entfaltung des Stent-Retrievers im Zielgefäß), die „door-to-recanalisation-time“ (Zeit von Ankunft im Krankenhaus bis ein TICI von 2b oder 3 erreicht war), die Zeit von Symptombeginn bis Flußwiederherstellung im Zielgefäß sowie die Anzahl der Patienten mit rapider Verbesserung des klinischen Status innerhalb der ersten 24 Stunden („Rapide Verbesserung“ wurde definiert als eine Verringerung des „National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)“-Wertes um 4 Punkte.).

3.4 Interventionen

Alle Interventionen wurden an einer „Siemens Axiom Artis®“, einer biplanen Angiographie-Anlage der Fa. Siemens Healthcare (Erlangen/Deutschland) durchgeführt. Zur eigentlichen mechanischen Rekanalisation wurde ein „Solitaire FR-Device“ (Fa. ev3, Irvine, Kalifornien/USA) verwendet.

3.4.1 Das Solitaire AB/FR-Device®

Das Solitaire AB/FR-Device ist ein lasergeschnittener, selbst-entfaltender und vollständig retrahierbarer Nitinol-Stent. Er verfügt über ein „closed cell und longitudinal split-design“, d.h. die Stent-Streben und Maschen sind miteinander verbunden, der Stent ist der Länge nach offen und bildet keine „geschlossene Röhre“ (Abb. 12 und Abb. 13).

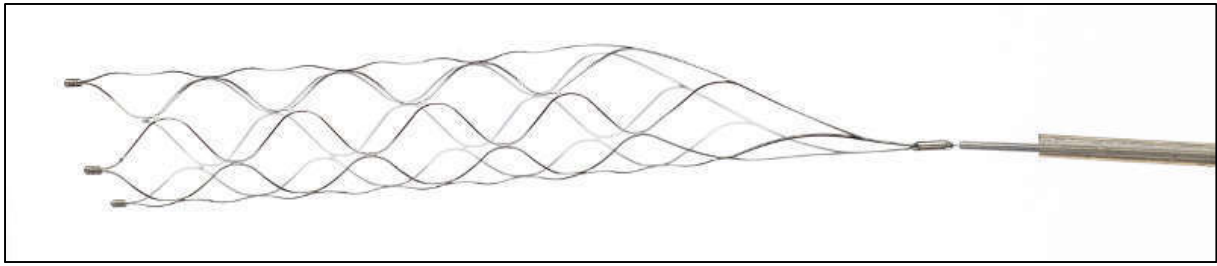


Abbildung 12: Solitaire AB/FR-Device® - Seitenansicht des auf Nitinoldraht montierten Stents; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic GmbH, Meerbusch/Deutschland



Abbildung 13: Solitaire AB/FR-Device® - entfalteter Stent, Ansicht von distal; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic GmbH, Meerbusch/Deutschland

Das System ist in verschiedenen Größen (4 x 15mm bis zu 6 x 30mm: jeweils Durchmesser x Länge), montiert auf der Spitze eines Nitinol-Drahtes, erhältlich. Damit kann in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2 bis 5,5mm gearbeitet werden. Aufgrund der Bauweise kann das Device sowohl als vorübergehender endovaskulärer Bypass als auch als Thrombektomie-System verwendet werden.

Falls eine permanente Stent-Implantation notwendig sein sollte, z.B. bei arteriosklerotischer Läsion, kann der Stent elektrolytisch abgelöst werden.

Zum Einbringen in das Zielgefäß ist ein 0.021-inch-Mikrokatheter, wie beispielsweise der Rebar-18-Katheter der Fa. ev3, nötig (PAPANAGIOTOU et al., 2010; ROTH et al., 2010).

3.4.2 Ablauf der Interventionen/Standard-Vorgehen

Als Standard-Gefäßzugang wurde die Arteria femoralis gewählt. Nach Punktion der Arterienvorderwand unterhalb des Leistenbandes erfolgt die Implantation einer langen 6 French-Gefäß-Schleuse in Seldinger-Technik (SELDINGER, 1953). Diese wird bei geplanter Intervention im vorderen Stromgebiet mit ihrer Spitze in der A. carotis interna der zu behandelnden Seite, bei geplantem Eingriff im hinteren Stromgebiet in der A. vertebralis proximal des aus der CT-Angiographie bekannten Verschlusses platziert. Sofern eine intravenöse Thrombolyse gestartet wurde, wird die Medikamentenapplikation nun unterbrochen.

Das Zielgefäß wird mittels Mikrodraht sondiert, ein Mikrokatheter drahtgeführt vorgebracht. Nach Platzierung des Mikrokatheters distal des Thrombus und kontrastmittelgestützter Lagekontrolle passiert das Solitaire Device den Thrombus innerhalb des Mikrokatheters. Durch Zurückziehen des Mikrokatheters entfaltet sich das Solitaire Device nun vollständig, wobei mindestens das proximale Drittel in Höhe des Thrombus zum Liegen kommt (Abb. 14).

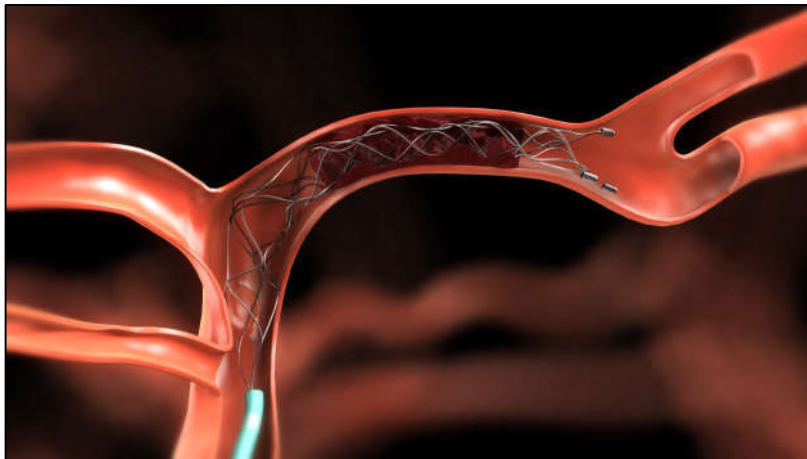


Abbildung 14: Solitaire AB/FR-Device® - Illustration der Flusswiederherstellung durch entfaltetes Device auf Höhe eines Thrombus; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic GmbH, Meerbusch/Deutschland

In einer Kontrastmittelserie wird nach Stent-Freisetzung die Flusswiederherstellung überprüft. Anschliessend wird das Stent-Device im entfalteten Zustand unter dauerhafter Aspiration zusammen mit dem Mikrokatheter zunächst in die noch inneliegende Schleuse zurück- und schließlich komplett herausgezogen. Zur Vermeidung einer erneuten Embolisierung durch Thrombus-Bruchstücke wird die Schleuse direkt im Anschluss durch Aspiration arteriellen Blutes „gereinigt“ (Abb. 15).

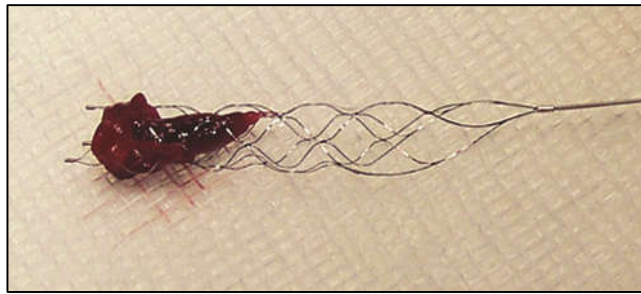


Abbildung 15: Solitaire AB/FR-Device® - geborgener Stent mit Thrombus in Seitenansicht; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic GmbH, Meerbusch/Deutschland

Sofern die im Folgenden durchgeführte Kontrollserie eine Perfusion des thrombektomierten Gefäßes $< \text{TICI } 2$ ergab, wurde die beschriebene Prozedur wiederholt, bis ein TICI Score von mindestens 2 erreicht war (TICI-Skala: Tabelle 7 im Anhang).

Bei Patienten mit nachgewiesener, atherosklerotisch bedingter Stenose der Carotisbifurkation wurde zusätzlich hier zur Verbesserung des cerebralen Blutversorgung ein Stent implantiert (PAPANAGIOTOU et al., 2011b).

Leitliniengerecht wurde Patienten nach intravenöser Thrombolyse kein Heparin verabreicht, nach alleiniger mechanischer Rekanalisation, beispielsweise bei vorbestehenden Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Thrombolyse, wurden 3.000 IE Heparin i.v. appliziert. Akut-Stentversorgte erhielten nach Implantation umgehend 500mg Aspirin i.v. zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Zur Beurteilung des angiographischen Erfolges wurde der TICI-Score („Thrombolysis in Cerebral Infarction“) eine Modifikation des von kardiologischen Interventionen bekannten TIMI-Scores („Thrombolysis in Myocardial Infarction“) verwendet (HIGASHIDA et al., 2003).

Unmittelbar postinterventionell wurde um Ausschluss einer periprozeduralen intracraniellen Blutung eine weitere CCT durchgeführt. Die weitere Behandlung und Überwachung fand in der hauseigenen „Stroke-Unit“, einer speziell auf die Versorgung von Schlaganfall-Patienten spezialisierten Station, statt. 24 sowie 48 Stunden postinterventionell sowie bei deutlicher klinischer Verschlechterung wurde eine weitere Schnittbilddiagnostik ergänzt.

3.5 Datenerfassung und -analyse

3.5.1 Datenerfassung

Nach protokollgemässer Aufklärung durch den diensthabenden Neuroradiologen und Einverständniserklärung der Patienten (Abb. 16) erfolgte zunächst eine papierbasierte Datenerfassung (Abb. 17). Als Hilfsmittel zur sicheren Identifikation von Indikationen und Kontraindikationen dienten abteilungsübergreifende Checklisten. Weitere Ergebnisse (u.a. der postinterventionellen Visiten) wurden auf vorgefertigten Untersuchungsbögen dokumentiert. Weitere verwendete Bögen befinden sich im Anhang: Abbildungen 48 bis 51.

Informationsblatt für Patienten und Angehörige

Mechanische Rekanalisierung mit Flusswiederherstellung beim akuten ischämischen Schlaganfall (ReFlow Study)

Mechanical Recanalization with **Flow** Restoration in Acute Ischemic Stroke (ReFlow Study)

Liebe Patientin, lieber Patient,
bei Ihnen muß man aufgrund Ihrer Beschwerden einen Schlaganfall annehmen, der durch eine Durchblutungsstörung im Gehirn ausgelöst wurde. Um eine Rückbildung der neurologischen Symptome (Halbseitenlähmung, Sprachstörung, Bewusstseinsstörung etc.) zu ermöglichen muss eine Wiedereröffnung der verschlossenen Schlagader zeitnah erfolgen.

Mit der Studie: Mechanische Rekanalisierung mit Flusswiederherstellung beim akuten ischämischen Schlaganfall (ReFlow Study) soll gezeigt werden, dass durch Einsatz eines sogenannten Thrombektomie-Systems (Solitaire FR, ev3, USA) ein hohe Rate an Wiedereröffnung der verschlossenen Gefäße sowie auch eine hohe Rate an guter klinischer Verbesserung erzielt werden kann. Dieses System wird über einen Katheter, welcher in die Leistenarterie eingeführt wird, bis in das verschlossene Gefäß im Gehirn vorgeführt und das Blutgerinnsel entfernt. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Methoden, kann dieses System, da es in der Funktion einem Stent (Gefäßstütze) ähnlich ist, zumindest teilweise den Blutfluss sofort wiederherstellen. Das Kathetersystem ist für diese Art der Behandlung zugelassen und derzeit auf dem Markt erhältlich.

Durch Teilnahme an der Studie wird weder die Diagnostik Ihrer Erkrankung, noch die Therapie verändert. Die Behandlung erfolgt auf dem neuesten Stand der Wissenschaft. Die weitere Behandlung erfolgt wie gehabt in der Klinik mit Schlaganfallspezialstation. Unabhängig von der Teilnahme an der Studie ist die klinische Untersuchung sowie die Bildgebung der intrakraniellen Gefäße nach 90 Tagen notwendig. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen Ihnen keine Kosten.

Die möglichen Risiken des Verfahrens zur Entfernung des Blutgerinnsels umfassen Einreißen (Dissektion) oder Platzen (Ruptur) des Gefäßes, Abwandern eines Blutgerinnsels mit Hirngefäßverschluss (Embolie) und Gehirnblutung. Diese Risiken können mit andauernden neurologischen Schäden, unter anderem Lähmung, Sehverlust, Sprachverlust und Gedächtnisverlust, bis hin zum Tode einhergehen.

Durch Teilnahme an dieser Studie ermöglichen Sie eine Beurteilung, durch Einsatz einer mechanischen Rekanalisierung mit Flusswiederherstellung im welchen Ausmaß sich die klinische Symptomatik nach der Therapie sich zurückbildet.

Als Studienteilnehmer haben Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre eigene Person die Möglichkeit, von der Studie zurückzutreten. Mit der Teilnahme an der Studie ist Ihr Einverständnis verbunden, dass persönliche Daten in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und veröffentlicht werden. Mit dem Einverständnis zur Teilnahme erklären Sie gleichzeitig, dass Sie mit der Weitergabe der aufgezeichneten Krankheitsdaten an eine unabhängige Institution einer anderen Universität zur Qualitätssicherung und Analyse an die zuständige Aufsichtsbehörde zur Überprüfung und deren Einblick in die Krankenakte unter Wahrung der auferlegten Schweigepflicht einverstanden sind.


Durch Ihre Unterschrift willigen Sie in die Teilnahme an der Studie ein. Für Ihre Teilnahme an der Studie möchten wir Ihnen recht herzlich danken.

Ich bin von dem Arzt Dr. med. vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben beschriebenen klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Meine Fragen sind vollständig beantwortet worden. Ich bin über den Nutzen der Studie wie auch über die Risiken informiert worden. Ich hatte ausreichend Zeit meine Teilnahme zu entscheiden. Eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

.....
Aufklärender Arzt

.....
Patient

**Abbildung 16: Datenerfassung der ReFlow-Studie:
hier: Einverständniserklärung und Informationsblatt für Angehörige**

Universitätskliniken des Saarlandes Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Klinik und Poliklinik für Neurologie		 D-66421 Homburg Tel. 06841-162-4103/4102 Fax 06841-162-4110
ReFlow Study		
Datum:		
Pat. Einschuß-Nummer:		
Name:		
Vorname:		
Geb.-datum:		
Beginn Symptome:		
NHSS:		
Gefäßverschuß:		
TICI score:		
Intubation Ja/Nein (wenn Ja, Grund der Intubation):		
Uhrzeit CCT:		
Uhrzeit Punktion:		
rtPA i.v.:		
rtPA i.a.:		
Uhrzeit Flusswiederherstellung:		
Uhrzeit Rekanalisierung:		
Anzahl von Solitaire-Versuchen:		
TICI score nach Intervention:		
Thrombus im device:		
CCT nach Intervention:		

**Abbildung 17: Datenerfassung der Reflow-Studie:
hier: Stammdatenblatt**

Alle zusammengetragenen Daten wurden im nächsten Arbeitsschritt mithilfe der Datenbanksoftware "Bento 3" (Version 3.0.6 von FileMaker, Inc.) erfasst. Hier erfolgten automatisiert erste Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfungen, beispielsweise Erfassung/Ausschluss aller Kontraindikationen und schlüssige Abfolge der manuell und automatisch dokumentierten Uhrzeiten (Abb. 18). Weitere Abbildungen der verwendeten Datenbanktools befinden sich im Anhang: Abbildungen 52 und 53.

ReFlow Study

88 | **Patientendaten** | Patientenanamnese | Medikation Intervention | Intervention | Verlauf | Stent extracranieil | Kontrollbogen | Kollateralen

Patienten ID:

Vorname: Nachname: Geschlecht: Geburtsdatum:

Ankunft in Klinik: Symptombeginn: Gerüstzeit CCT: Realzeit CT:

☐ CCT vor Intervention demarkierter Infarkt ☐ CT-Perfusion vor Intervention

☐ CCT vor Intervention hyperdense Media ☐ CT-Perfusionsdefekt

☐ CCT vor Intervention unauffällig

mRS initial: NIHSS initial: Zielgefäß 1: Zielgefäß 2:

Intubation:

Notizen Patient:

Kal Ereignisse:

Titel	Startdatum

90 Tage absolut: 90 Tage Termin geben: 90 Tage absolut:

Abbildung 18: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento", hier: Allgemeine Patientendaten

Auswertungsrelevante Daten wurden in einem Kontrollbogen (Abb. 19) zusammengeführt.

ReFlow Study

88 | **Patientendaten** | Patientenanamnese | Medikation Intervention | Intervention | Verlauf | Stent extracranieil | **Kontrollbogen** | Kollateralen

Reflow-Kontrollbogen (Zusammenfassung der Ergebnisse):

Patienten ID: Nachname: Vorname: Geburtsdatum:

Symptombeginn: Ankunft in Klinik:

Gerüstzeit CCT: Gerüstzeit Punktion Angle: Gerüstzeit Flusswiderstandsindex: Gerüstzeit Rekanalisation: Gerüstzeit Ende Intervention:

NIHSS initial: NIHSS 24h nach Intervention/Extubation: mRS 30 Tage: mRS 90 Tage:

Zielgefäß 1: Zielgefäß 2: Gefäßsegment Verschluss: TIC Score initial: TIC Score nach Intervention:

Lyse i.v. mg: Lyse i.v. mg:

Durchgängige Stent: Intubation:

Thrombus entfernt?: Thrombus-1 oder mehrere: CCT nach Intervention:

CCT nach Intervention:
 0 Keine Blutung
 1 asymptomatische Blutung
 2 asymptomatische Blutung
 3 Schrankenminderung

Re-Stroke 90d: Re-Stroke nach 90d:
 0 = nein
 1 = ja
 2 = nicht feststellbar

☐ Diabetes ☐ Früher Schlaganfall ☐ Hypertonie ☐ Vorhofflimmern Rauchen:

Medikation: Ursache des Schlaganfalls:

90 Tage absolut: 90 Tage Termin geben: 90 Tage absolut:

☐ ORG_MRT durchgeführt ☐ ORG_Neurologische Untersuchung

Notizen Patient:

Abbildung 19: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento", hier: Kontrollbogen

3.5.2 Datenanalyse

Nach abschließender Prüfung auf Vollständigkeit wurden die erfassten Daten ins Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2003 (Microsoft Corp.) exportiert und dort weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mithilfe von SPSS 21.0 (Fa. IBM) sowie der Software Excel 2016 (Microsoft Corp.).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

Von insgesamt 65 gescreenten Patienten, die mit einem akuten Schlaganfall und Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes in unserer Klinik vorstellig wurden, konnten wir 40 in die ReFlow-Studie einschließen.

Ausschlussgründe für die verbliebenen 25 Patienten waren ein unklares Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Erreichen des Krankenhauses, eine erhöhte Blutungsneigung, z.B. durch die Einnahme von Marcumar (im therapeutisch wirksamen Bereich) (LUXEMBOURG et al., 2007)), bereits im CCT erkennbare Demarkierung eines Territorialinfarktes oder eine rapide Verbesserung der neurologischen Symptomatik.

Geschlechter- und Altersverteilung

Es wurden 21 weibliche und 19 männliche Probanden in die Studie eingeschlossen.

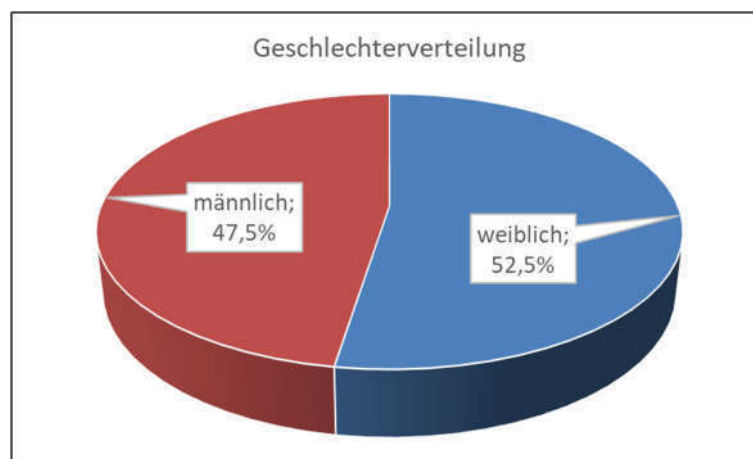


Abbildung 20: Prozentuale Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter betrug 70,1 Jahre \pm 11,8.

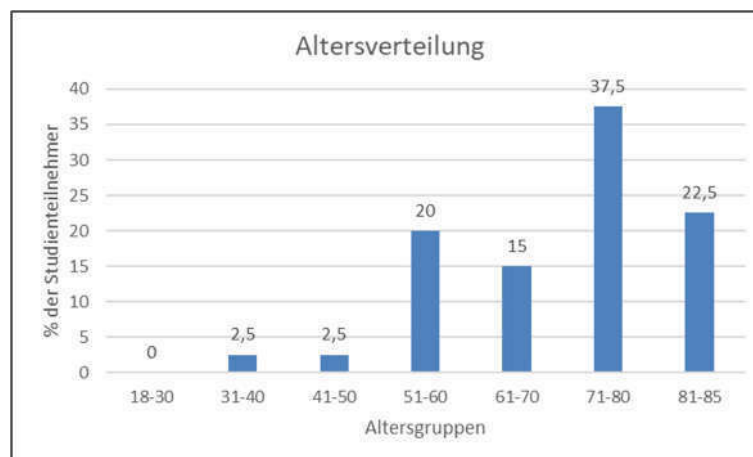


Abbildung 21: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

Risikofaktoren

Bei 40% der eingeschlossenen Probanden wurde ein vorbestehender Hypertonus, bei 17,5% der Probanden ein bestehender Diabetes mellitus und bei 55% ein Vorhofflimmern als Risikofaktoren identifiziert. 40% der Probanden waren Ex-Raucher oder konsumierten bis zum Ereignis Nikotin.

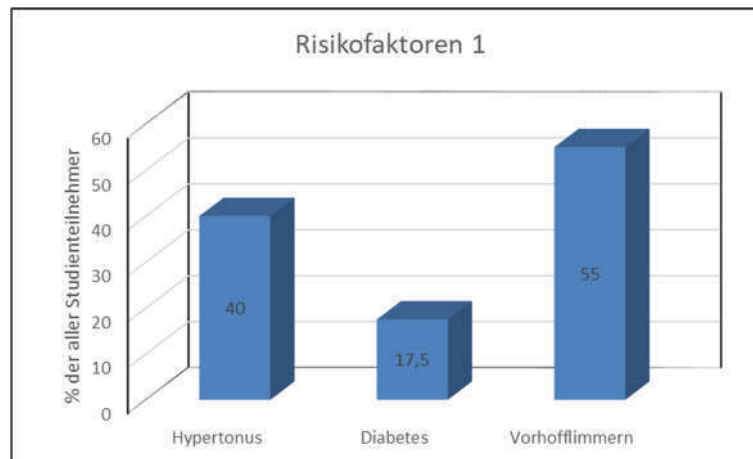


Abbildung 22: Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes und Vorhofflimmern

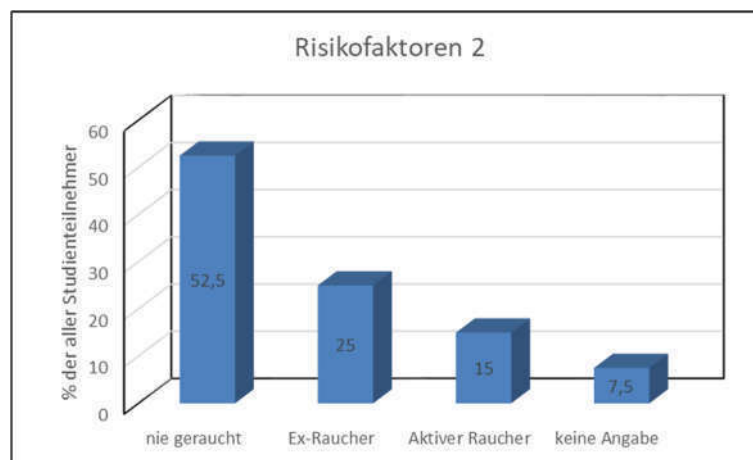


Abbildung 23: Risikofaktor Rauchen

Erfasste Vormedikation

47% unserer Probanden erhielten zum Einschlusszeitpunkt keine Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer. 40% führten ASS 100mg tgl., 3% Clopidogrel 75mg tgl. in ihrer Dauermedikation. 10% der Patienten standen unter oraler Antikoagulation mittels Marcumar, waren allerdings gemäß Ergebnis des durchgeführten Point-of-Care-Labors außerhalb des therapeutischen Bereichs.

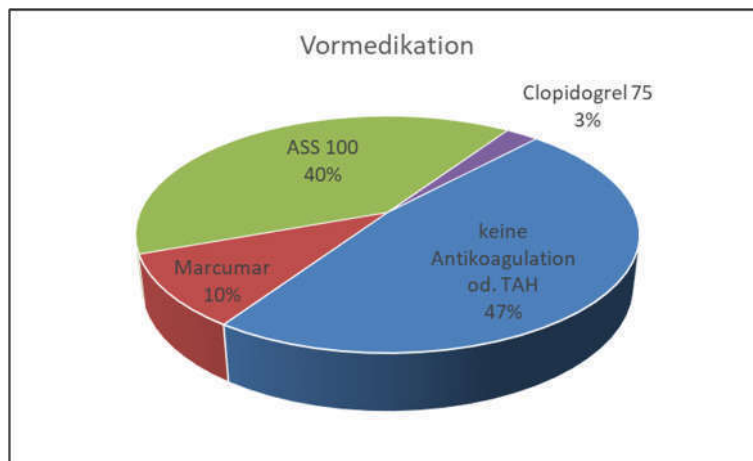


Abbildung 24: Erfasste Vormedikation der Studienpatienten

Die eingeschlossenen Patienten hatten bei Aufnahme einen durchschnittlichen NIHSS von 16,4 (bei einer Standardabweichung von 4,1). Alle Patienten lagen mit dem NIHSS Score über 10 Punkten bei Aufnahme.

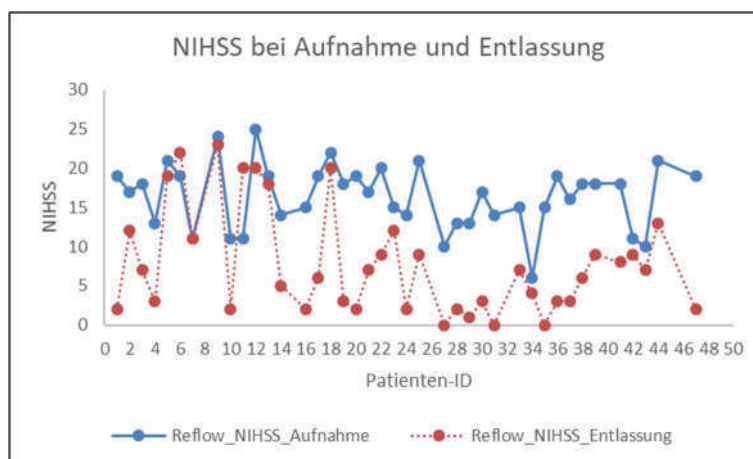


Abbildung 25: NIHSS bei Aufnahme und Entlassung

Die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis zur Ankunft im Stroke-Room betrug 110 Minuten (bei einer Standardabweichung von 59 min, einem Minimum von 29 min und einem Maximum von 230 min).

80% der Patienten wurden in weniger als 3 Stunden nach Symptombeginn vorgestellt, die restlichen 20% zwischen 3 und 4,5 Stunden.

Zwölf Patienten wurden aufgrund von Kontraindikationen ohne intravenöse Thrombolyse behandelt. Alle anderen erhielten nach Leitlinie zunächst 10% der rtPA-Dosis als Bolus. Das verbliebene Medikament wurde anschließend über einen Perfusor verabreicht.

Die rtPA-Infusion wurde bei Erreichen des Zielgefäßes unterbrochen.

Anästhesie-Form während der Intervention

Neun der Patienten wurden unter Sedierung behandelt, 13 unter Narkose; bei 18 der Patienten konnte der Eingriff im „wachen“ Zustand durchgeführt werden.

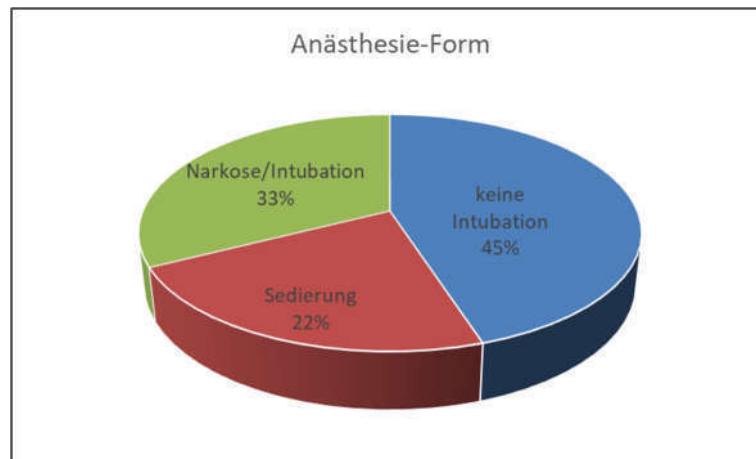


Abbildung 26: Anästhesie-Form während der Intervention

4.2 Ausgangsbefunde

Alle Patienten boten als angiographischen Ausgangsbefund TICI 0.

Bei sechs Patienten wurde zunächst ein akuter Verschluss der ACI nahe der Karotisbifurkation behandelt.

28 der Patienten hatten einen Verschluss der A. cerebri media im M1-/M2-Segment, zehn einen Verschluss der terminalen A. carotis interna, zwei der A. basilaris.

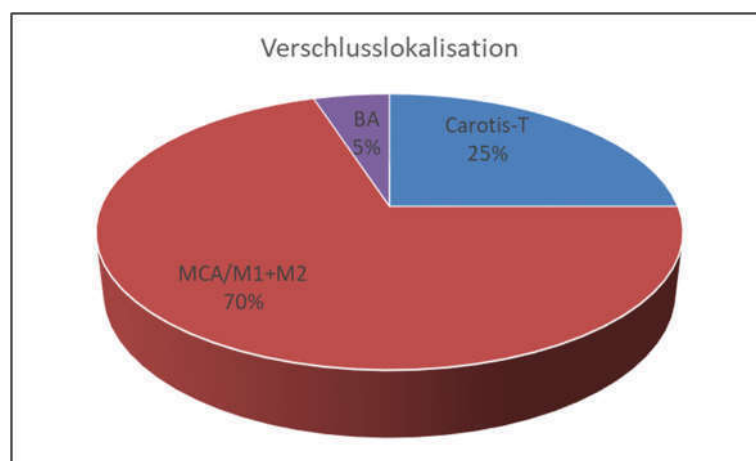


Abbildung 27: Verschluss-/Thrombuslokalisation

Im Rahmen der stationären Ursachenforschung identifizierten wir letztlich bei 24 der Patienten eine kardioembolische Ursache, bei 8 der Patienten war der Schlaganfall arterio-arterieller Genese.

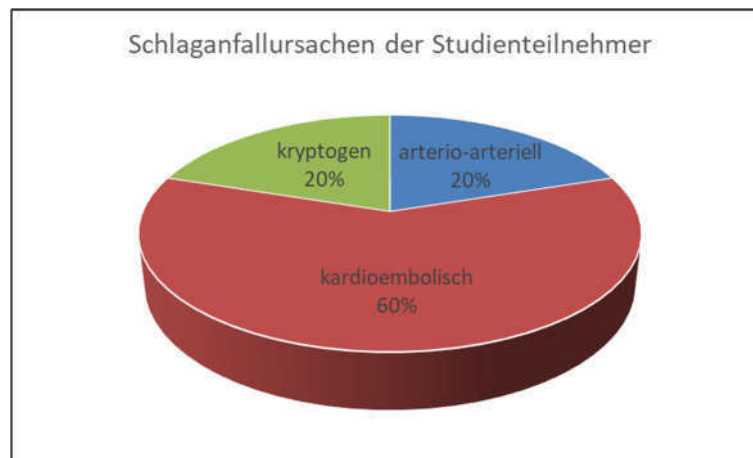


Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der Schlaganfallursachen unserer Probanden

4.3 Interventionsergebnisse

Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b oder 3) gelang bei 95% der Patienten mit durchschnittlich 1,8 Stentretreiver-Manövern. In 12 Fällen (30%) kam nur die mechanische Rekanalisation zum Einsatz. Alle diese Patienten erreichten das angiographische Ergebnis TICI 3.

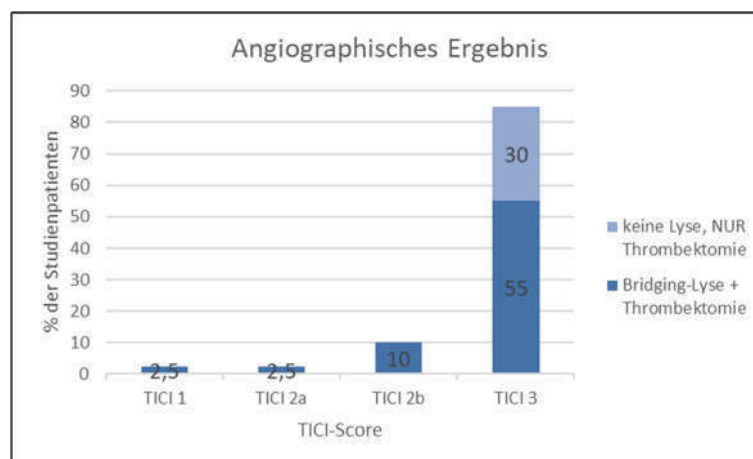


Abbildung 29: Rekanalisationsergebnisse

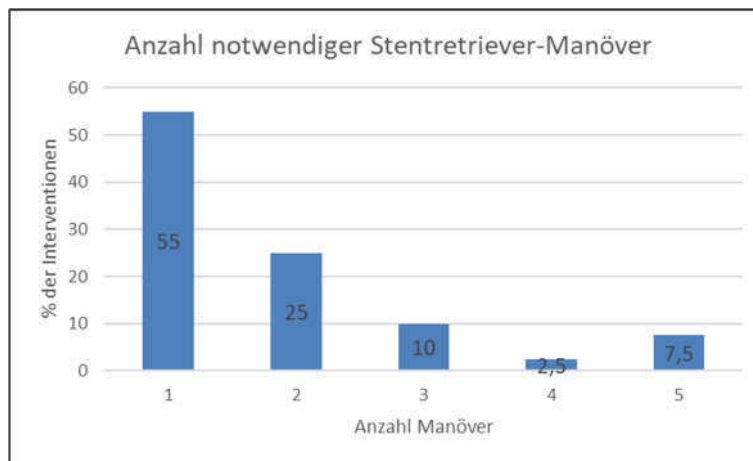


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Stentretreiver-Manöver

Es kam zu keinen sichtbaren Gefäßperforationen mit dem Mikroführungsdraht und keinen Dissektionen. In einem Fall zeigten sich milde Spasmen im Zielgefäß.

Geborgenes Thrombusmaterial

Bei 12 Patienten konnte ein kompletter Thrombus innerhalb der Stentmaschen geborgen werden, bei weiteren 27 Patienten zeigten sich mehrere Thrombusfragmente in Stent und Aspirat.

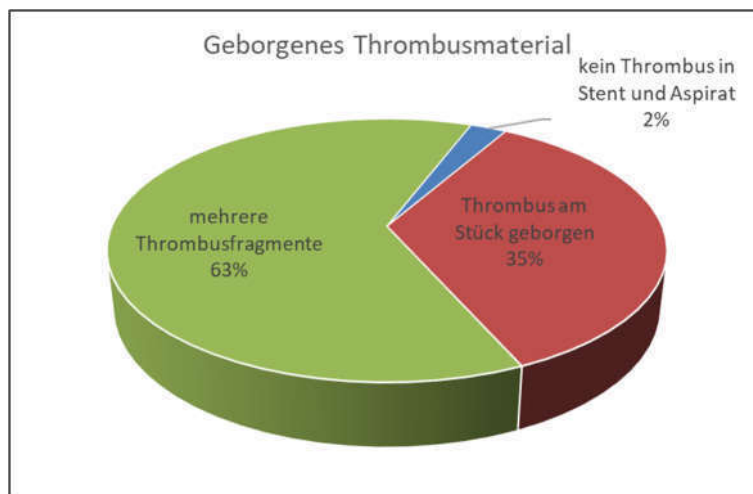


Abbildung 31: Geborgenes Thrombusmaterial

Zeitachse

Die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis zur Rekanalisation betrug 208 ± 69 Minuten, die Zeit von CT bis zum Beginn der Katheterangiographie 43 ± 22 Min. Die durchschnittliche Zeit von Ankunft des Patienten im Stroke-Room bis zur Freisetzung des Devices und der temporären Flußwiederherstellung („door-to-device-Time“) betrug 96 ± 33

Minuten. Durch eine Optimierung insbesondere der intrahospitalen Abläufe in der Schlaganfallversorgung konnte bei 67,5% der Patienten eine Zeit unter 100 Minuten erreicht werden. Die durchschnittliche Interventionsdauer lag bei 54 ± 40 Minuten, die Zeit zwischen Ankunft im Strokeroom und Rekanalisation bei 113 ± 38 Minuten.

4.4 Outcome/Subgruppenanalysen

Ein gutes klinisches Ergebnis (definiert durch einen $mRS \leq 2$) zeigten 20 (= 50%) der Patienten nach 30 Tagen.



Abbildung 32: Klinisches Outcome 30 Tage nach Intervention

Am Ende des Beobachtungszeitraumes nach 90 Tagen erreichten 24 (= 60%) der Patienten ein gutes klinisches Ergebnis. In dieser Subgruppe erreichten 8 Patienten einen mRS von 0, 8 weitere einen mRS von 1.

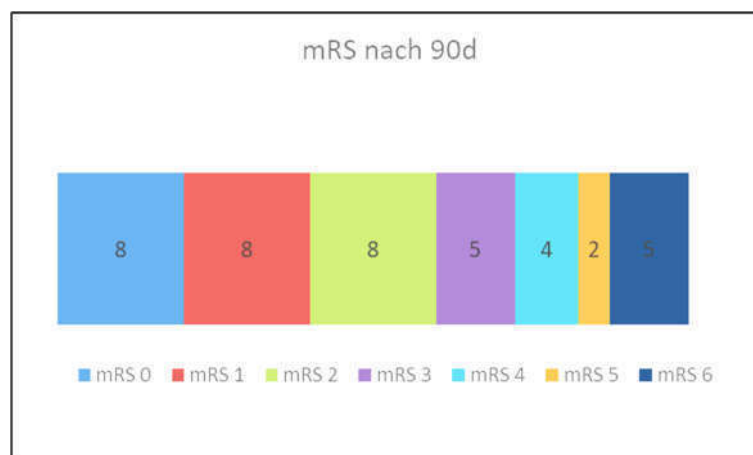


Abbildung 33: Klinisches Outcome 90 Tage nach Intervention

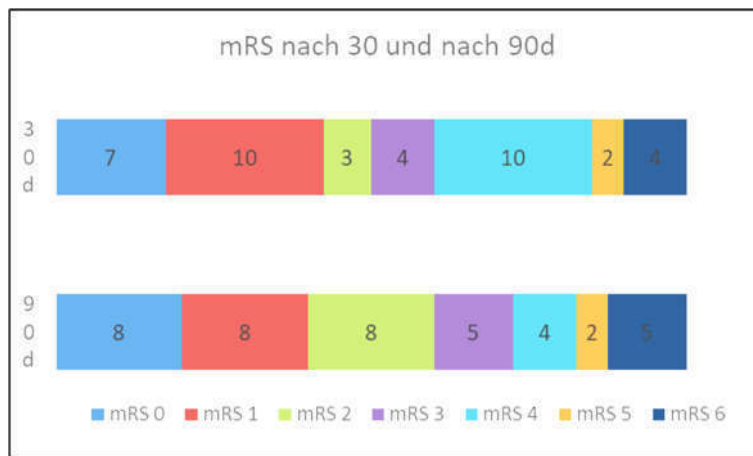


Abbildung 34: Klinisches Outcome 30/90 Tage nach Intervention im direkten Vergleich

Klinisches Ergebnis nach Thrombektomie ohne vorherige Lysetherapie

12 der eingeschlossenen Patienten wurden ohne vorherige systemische Lysetherapie behandelt; 7 (= 58,5%) zeigten nach 90 Tagen ein gutes klinisches Ergebnis.

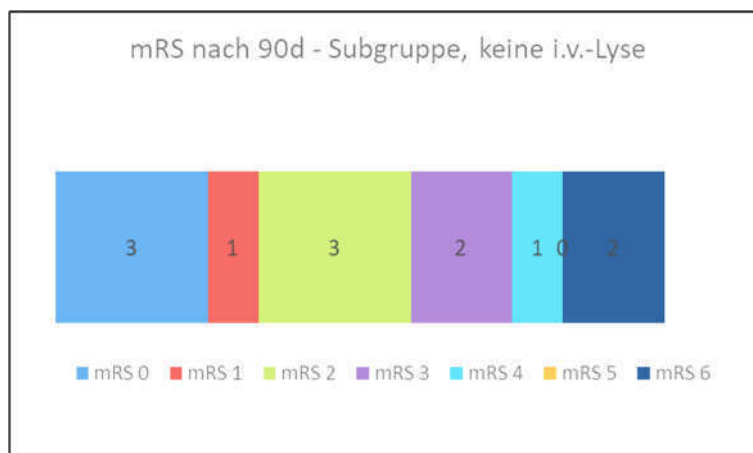


Abbildung 35: Klinisches Outcome 90 Tage nach Intervention, Subgruppe „Thrombektomie ohne vorherige i.v.-Lyse“

Blutungsraten und Mortalität

Es kam zu einer symptomatischen Blutung; (Wobei „symptomatisch“ definiert wurde als Verschlechterung um 4 Punkte der NIHSS.).

Insgesamt 3 hämorrhagische Transformationen ohne Verschlechterung des neurologischen Status wurden detektiert.

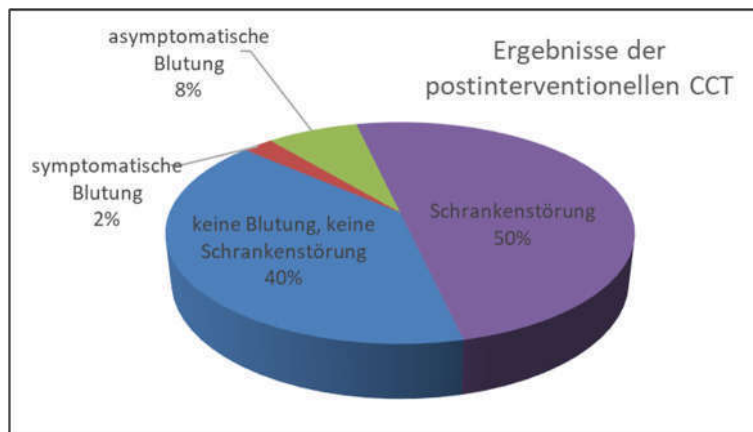


Abbildung 36: Ergebnisse der postinterventionellen CCT

Die Mortalität lag mit 5 Patienten bei 12,5%.

Korrelation door-to-device-Time zu klinischem Ergebnis

Patienten mit einer door-to-device-Zeit unter 100 min zeigten in 66% der Fälle ein gutes klinisches Ergebnis, über 100 min noch 44% der Patienten.

Weitere Zusammenhänge zwischen Ausgangsparametern und klinischem Ergebnis (Tabelle 5):

Tabelle 5: Korrelation zwischen klinischem Outcome und verschiedenen erfassten Parametern

	Gutes klinisches Outcome (n=24)	Schlechtes klinisches Outcome (n=16)	p-Wert
Alter in Jahren	67,52 ± 12,91	74 ± 8,8	> 0,1
NIHSS initial	15,21 ± 3,97	18,13 ± 3,86	< 0,05
Vorhofflimmern	11	11	> 0,1
Raucher/Ex-Raucher	13	3	> 0,1
Intubation	8	4	> 0,1
i.v.-Lyse	17	11	> 0,1
Door-to-device-Zeit in min	91,79 ± 31,55	102,1 ± 35,0	> 0,1
Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisation in min	213,50 ± 81,67	199,63 ± 45,15	> 0,1

Angegeben: Mittelwerte ± Standardabweichung

4.5 Patientenbeispiele

4.5.1 Frau R.A., geb. 1953

Kurzanamnese: von Ehemann „rechtsseitige Schwäche“, „verwaschene Sprache“ und „hängender Mundwinkel“ beobachtet

Zeitfenster (frühest möglicher Symptombeginn bis Eintreffen Krankenhaus): 3 Stunden

Neurologischer Aufnahmebefund: Patientin wach, schwere Aphasie, (soweit beurteilbar) orientiert, Facialis-Mundastschwäche rechts, übriger Hirnnervenstatus unauffällig, brachial betonte Hemiparese rechts (Kraftgrad 1/5), Babinski-Reflex rechts positiv, Hemihypästhesie rechts bei erhaltenem Schmerzempfinden rechts

NIHSS initial: 10

Cerebrovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, leichte Hyperlipidämie

Durchgeführte initiale Bildgebung: CCT (Abb. 37), CT-Angio, CCT-Perfusion (Abb. 38)

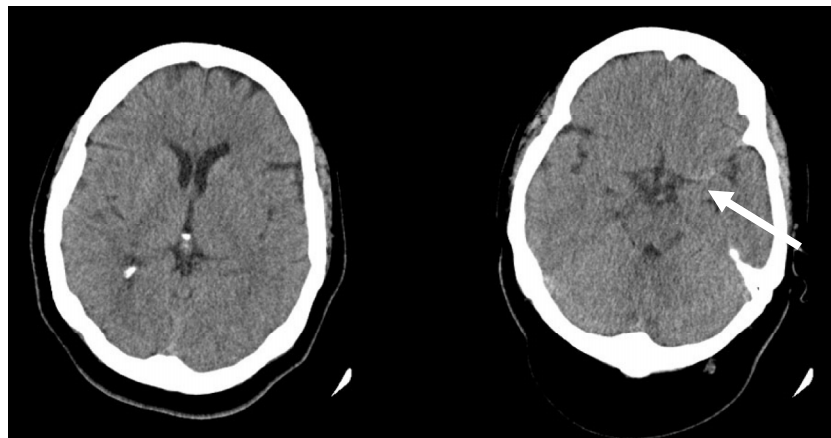


Abbildung 37: Patientin R.A., präinterventionelle Bildgebung,
hier: CCT (axiale Rekonstruktionen), rechtes Bild (weißer Pfeil): hyperdense A. cerebri media links

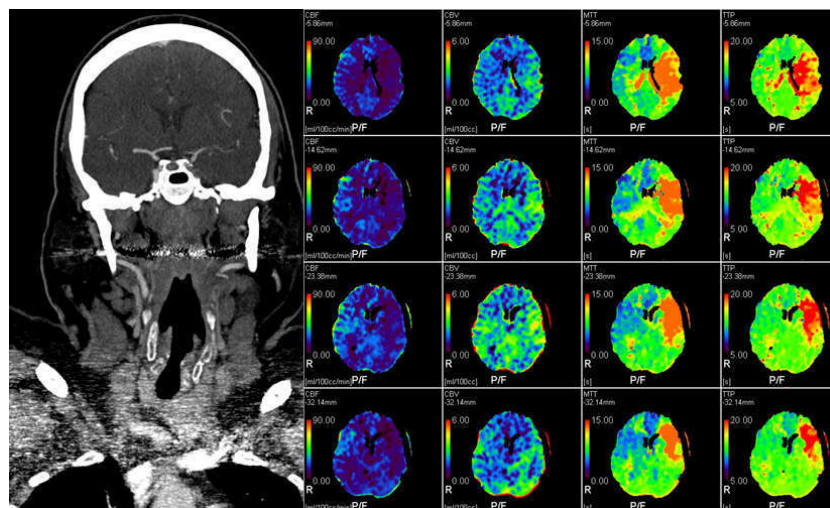


Abbildung 38: Patientin R.A., präinterventionelle Bildgebung, hier: CT-Angiographie (links) und CCT-Perfusion (rechts)

Beurteilung der präinterventionellen Bildgebung:

CCT: hyperdense A. cerebri media links im Sinne eines Ischämiefrühzeichens, keine territoriale Infarktdemarkierung, keine Blutung

CT-Angiographie: Verschluss der abgangsnahen ACI links sowie der A. cerebri media links

CCT-Perfusion: deutliche Erhöhung von TTP und MTT im linken vorderen Medialstromgebiet, bei nur teilweise übereinstimmender Reduzierung von CBF und CBV im Sinne eines Perfusionsdefizites mit erhaltener Penumbra

Eingeleitete medikamentöse Therapie: keine.

Intervention: Wiedereröffnung der ACI links mit folgender Stentimplantation (Abb. 39), mechanische Rekanalisation der A. cerebri media mittels Solitaire-Device (einmaliger Einsatz des Stent-Retrievers) (Abb. 40)

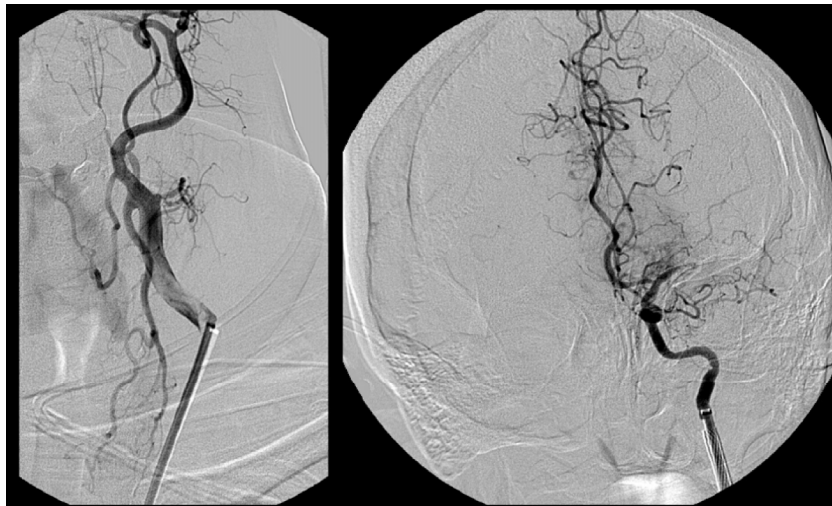


Abbildung 39: Patientin R.A., Interventions-Bildgebung, hier: DSA, ACI-Verschluss links (linkes Bild), wiedereröffnete und stentversorgte ACI links, noch verschlossene A. cerebri media links (rechtes Bild)

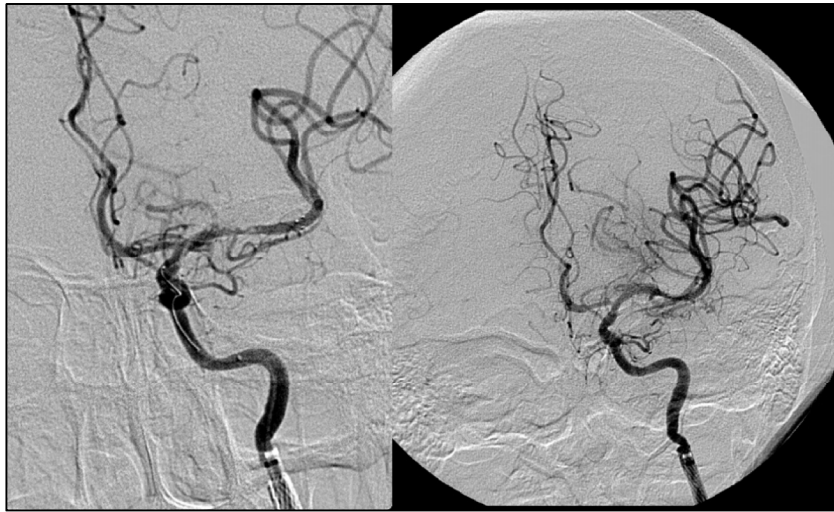


Abbildung 40: Patientin R.A., Interventions-Bildgebung, hier: DSA, Flusswiederherstellung innerhalb der MCA links mittels inneliegendem Solitaire (R)-Device (linkes Bild), Abschlussbild mit rekanalisierter MCA links (rechtes Bild)

Zeitfenster bis zur Flusswiederherstellung im abhängigen Stromgebiet: ca. 4 ¾ h

Rekanalisationsergebnis: TICI 3

Durchgeführte unmittelbar postinterventionelle Bildgebung: CCT (Abb. 41 links)

Beurteilung der unmittelbar postinterventionellen Bildgebung: Schrankenstörung im Putamen links, keine Blutung

Durchgeführte frühe Bildgebung im stationären Verlauf: cMRT (Abb. 41 rechts)

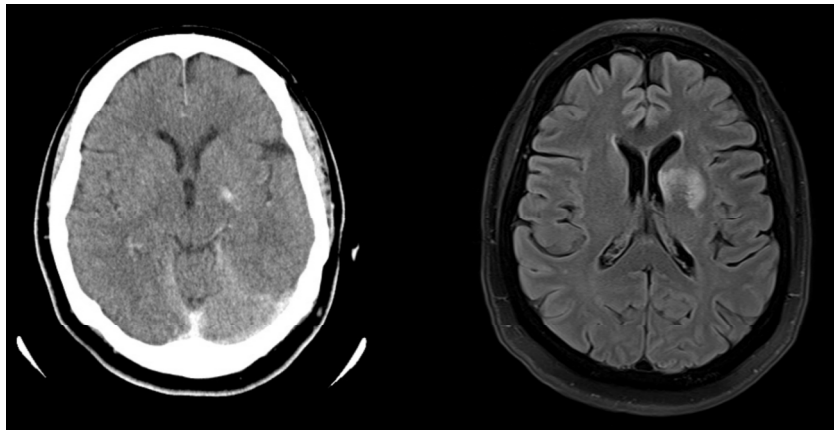


Abbildung 41: Patientin R.A., postinterventionelle Bildgebung, hier: CCT 1h postinterventionell (axiale Rekonstruktion, links), cMRT 1d postinterventionell (FLAIR-Sequenz axial, rechts)

Beurteilung der frühen Bildgebung: subakute Ischämie der Stammganglien links

(Klinischer) Verlauf und Entlassungsbefund: postinterventionell deutliche Regredienz der Parese, residuelle leichte Dysarthrie, keine weiteren Defizite

NIHSS bei Entlassung: 1

mRS 30 d postinterventionell: 0

Durchgeführte poststationäre (90d) Bildgebung: cMRT, TOF-Angio, KM-Angio (Abb. 42)

Beurteilung der poststationären (90d) Bildgebung: fleckförmiger Parenchymdefekt im Putamen links, geringgradige cerebrale Mikroangiopathie, keine höhergradigen Stenosen der extra- und intracraniellen hirnersorgenden Gefäße (bei artefaktbedingt eingeschränkter Beurteilbarkeit der proximalen ACI links durch inneliegenden Stent) (Abb. 42)

mRS 90 d postinterventionell: 0

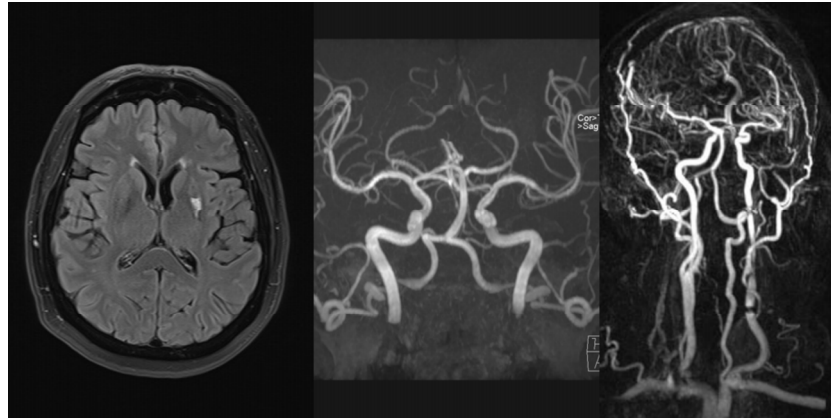


Abbildung 42: Patientin R.A., postinterventionelle Bildgebung, hier: MRT 3 Monate postinterventionell (links: FLAIR-Sequenz axial, Mitte: TOF-Angiographie der intracraniellen hirnersorgenden Gefäße, rechts: KM-Angiographie der extra- und intracraniellen hirnersorgenden Gefäße)

4.5.2 Frau G.U., geb. 1940

Kurzanamnese: „Zusammengebrochen beim Toilettengang“, „Halbseitenlähmung links“, „verwaschene Sprache“

Zeitfenster (frühest möglicher Symptombeginn) bis Eintreffen Krankenhaus): 50 Minuten

Neurologischer Aufnahmebefund: Patientin wach, ausreichend orientiert, kein Meningismus, Dysarthrie, konjugierte Blickparese nach links bei Herdblick nach rechts, Facialis-Mundastschwäche links, übriger Hirnnervenstatus unauffällig, brachial betonte Hemiparese links (Kraftgrad 1/5), Muskeleigenreflexe seitengleich, mittellebhaft, Babinski-Reflex beidseits negativ, Hemihypästhesie links

NIHSS initial: 13

Cerebrovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, leichte Hyperlipidämie

Durchgeführte initiale Bildgebung: CCT (Abb. 43), CT-Angio, CCT-Perfusion (Abb. 44)



Abbildung 43: Patientin G.U., präinterventionelle Bildgebung, hier: CCT (axiale Rekonstruktionen), "Ischämiefrühzeichen" im rechten Media-Territorium

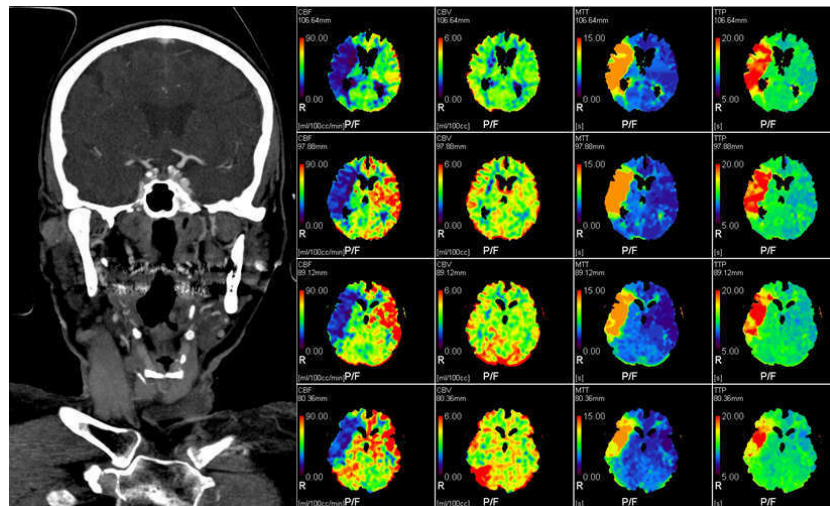


Abbildung 44: Patientin G.U., präinterventionelle Bildgebung, hier: CT-Angiographie (links) und CCT-Perfusion (rechts)

Beurteilung der präinterventionellen Bildgebung:

CCT: eingeschränkte Mark-Rinden-Differenzierbarkeit rechts periinsulär („loss of insular ribbon“) im Sinne eines Ischämiefrühzeichens, keine territoriale Infarktdemarkierung, keine Blutung

CT-Angiographie: Verschluss der der A. cerebri media rechts im Segment M1

CCT-Perfusion: deutliche Erhöhung von TTP und MTT im rechten Mediastromgebiet, bei nur teilweise übereinstimmender Reduzierung von CBF und CBV im Sinne eines großen Perfusionsdefizites mit erhaltener Penumbra

Eingeleitete medikamentöse Therapie: systemische Lysetherapie als Bridging zur folgenden Intervention (insgesamt 28 mg rt-PA (Actilyse))

Intervention: mechanische Rekanalisation der A. cerebri media mittels Solitaire-Device (einmalige Anwendung des Stent-Retrievers) (Abb. 45)

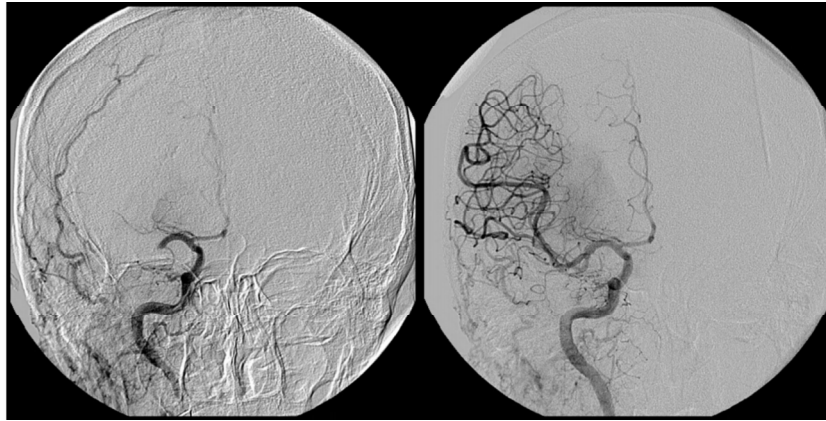


Abbildung 45: Patientin G.U., Interventions-Bildgebung, hier: DSA, Verschluss der A. cerebri media rechts (linkes Bild), wiedereröffneter Gefäßabschnitt (rechtes Bild)

Zeitfenster bis zur Flusswiederherstellung im abhängigen Stromgebiet: ca. 2 h

Rekanalisationsergebnis: TICI 3

Durchgeführte unmittelbar postinterventionelle Bildgebung: CCT (Abb. 46)



Abbildung 46: Patientin G.U., postinterventionelle Bildgebung, hier: CCT (axiale Rekonstruktionen)

Beurteilung der unmittelbar postinterventionellen Bildgebung: weiterhin keine territoriale Infarktdemarkierung, keine Blutung, keine Schrankenstörung

Durchgeführte frühe Bildgebung im stationären Verlauf: cMRT

Beurteilung der frühen Bildgebung: subakute Ischämie der Stammganglien rechts, geringgradige Mikroangiopathie

Klinischer Verlauf und Entlassungsbefund: bereits während der Intervention deutliche Regredienz der Parese (Kraftgrad 5/5), persistierende Ungeschicklichkeit des linken Armes und der Hand, Gangunsicherheit

NIHSS bei Entlassung: 2

mRS 30 d postinterventionell: 1

Durchgeführte poststationäre (90d) Bildgebung: cMRT, TOF-Angiographie, KM-Angiographie (Abb. 47)

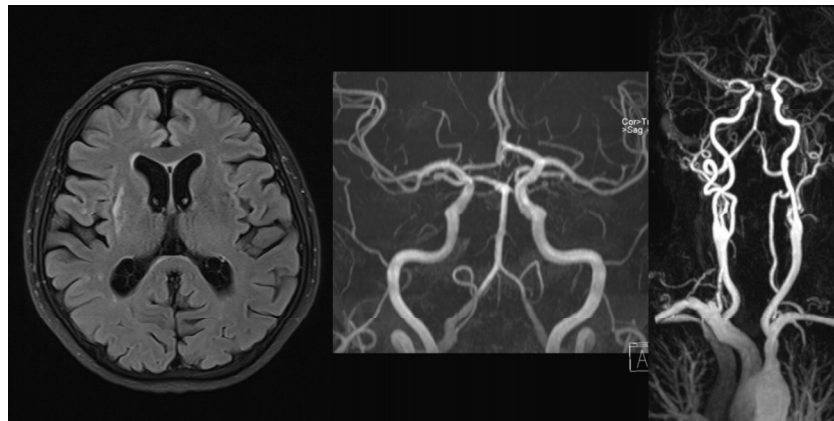


Abbildung 47: Patientin G.U., postinterventionelle Bildgebung
hier: MRT 3 Monate postinterventionell (links: FLAIR-Sequenz axial, Mitte: TOF-Angiographie der intracraniellen hirnersorgenden Gefäße, rechts: KM-Angiographie der extra- und intracraniellen hirnersorgenden Gefäße)

Beurteilung der poststationären (90d) Bildgebung: ältere Ischämie im Nucleus caudatus und Putamen rechts, keine neu aufgetretenen Ischämien, keine höhergradigen Stenosen der extra- und intracraniellen hirnersorgenden Gefäße

mRS 90 d postinterventionell: 0

5 Diskussion

5.1 Relevanz des Themas

Unter einem Schlaganfall versteht man „ein akutes fokal-neurologisches Defizit basierend auf einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“ (VELTKAMP et al., 2012a). In den industriell entwickelten Nationen gehört der Schlaganfall zu den Top-3 der Todesursachen; jährlich erleiden weltweit ca. 15 Mio. Menschen einen Schlaganfall, wovon 5 Mio. sterben und weitere 5 Mio. dauerhaft behindert und auf die Hilfe anderer angewiesen bleiben (WHO, 2014).

Neben dem persönlichen Leid der Betroffenen hat der Schlaganfall auch eine hohe sozio-ökonomische Relevanz; basierend auf Daten des Erlanger-Schlaganfall-Registers ist bei überlebtem Schlaganfall von therapeutischen Lebenszeitkosten von 43.129 EUR pro Patient auszugehen (KOLOMINSKY-RABAS et al., 2006).

Jede Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie folgt somit nicht nur dem humanitären Ansatz, Leid zu lindern, sondern hat auch eine nicht unerhebliche sozio-ökonomische Relevanz.

5.2 Ergebnisdiskussion

In die prospektiv angelegte ReFlow-Studie konnten nach einem Screening von insgesamt 65 Patienten letztendlich 40 eingeschlossen werden.

Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit und Sicherheit der mechanischen Rekanalisation mit Flußwiederherstellung bei klinisch schwer betroffenen Patienten mit Verschlüssen der großen hirnversorgenden Gefäße.

Die führenden Ergebnisse sind der hohe Anteil von 60% der Patienten mit einem guten klinischen Outcome nach 3 Monaten, eine geringe Rate an symptomatischen Blutungen (2,5%) und eine niedrige Sterblichkeitsrate von 12,5%.

Das klinische Outcome ist, verglichen mit vorhergehenden Studien, in denen Systeme zur Flußwiederherstellung benutzt wurden, besser (CASTANO et al., 2010; ROTH et al., 2010). Dies könnte auch den Tatsachen geschuldet sein, dass wir einen hohen Anteil an Patienten im 3-Stunden-Zeitfenster hatten, die Expertise der Interventionalisten stetig seit Erstbeschreibung

der Technik stieg und die innerklinischen Abläufe zur Versorgung der Schlaganfallpatienten deutlich optimiert wurden (WALTER et al., 2011). In der MERCI-Studie wurde ein mRS ≤ 2 nur bei 28% der Patienten, der Multi-MERCI-Studie immerhin bei 36% der Patienten erreicht. Die Penumbra Pivotal Stroke-Studie zeigte ein gutes klinisches Ergebnis nur bei 25% der Patienten (PENUMBRAPIVOTALSTROKETRIALINVESTIGATORS, 2009; SMITH et al., 2008).

Einen weiteren wichtigen Beitrag zur Verbesserung des klinischen Outcomes scheint die Möglichkeit der schnellen und effizienten Thrombusentfernung sowie die temporäre Flußwiederherstellung während des Retraktionsmanövers durch das verwendete Solitaire-Device zu sein; eine Option, die die in der MERCI, Multi-MERCI und Penumbra-Studie verwendeten Systeme nicht boten.

Die Rate an symptomatischen, postinterventionellen Blutungen (2,5%) und die Mortalität (12,5%) waren mit dem Solitaire-Device signifikant niedriger im Vergleich zu den vorherigen prospektiven Studien mit mechanischen Thrombektomiesystemen. Nach Behandlung mit dem Merci-Retriever erlitten 10% der Patienten, nach Behandlung mit dem Penumbra-System 11% der Patienten eine symptomatische ICB. Die Sterblichkeit in den MERCI- und Penumbra-Studien lag zwischen 32,5 und 44% (PENUMBRAPIVOTALSTROKETRIALINVESTIGATORS, 2009; SMITH et al., 2008).

Die hohe Rekanalisationsrate von 95% deckt sich mit den Ergebnissen der vorherigen retrospektiven Auswertungen von Interventionen, bei denen das Solitaire FR-System verwendet wurde (CASTANO et al., 2010; ROTH et al., 2010). In den genannten MERCI- und Penumbra-Studien zeigten sich erfolgreiche Rekanalisationen zwischen 43 und 78% der Fälle, wobei hier der TIMI-Score (teilweise vs. komplette Flußwiederherstellung im Zielgefäß) verwendet und die Betrachtung der Peripherie außer Acht gelassen wurde. Es bleibt somit zu vermuten, dass die Rekanalisationsraten durch Beschreibung mittels TICI-Score in diesen Studien noch niedriger gewesen wären. Eine Anzahl von durchschnittlich 1,8 Solitaire-Manövern (55% der Interventionen waren nach einem Durchlauf beendet, weitere 25% nach zwei.) sowie die Betrachtung des geborgenen Thrombusmaterials (Bei 12 Patienten wurde ein großer Thrombus innerhalb der Stentmaschen nachgewiesen, bei weiteren 27 mehrere Thrombusfragmente in Stent und Aspirat.) stützt weiterhin unsere Hypothese, dass Stent-

Retriever, und hier insbesondere das Solitaire-FR-System, äußerst effizient bei der Thrombusextraktion und Wiedereröffnung von verschlossenen Hirngefäßen sind.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass durch eine Optimierung des innerklinischen Schlaganfall-Managements (Etablierung des Strokeroom-Konzeptes mit Übergabe der Patienten am CT-Tisch, Point-of-Care-Labor-Diagnostik im Nebenraum statt Abwarten der Laborergebnisse aus dem Zentrallabor, die mögliche medikamentöse Therapieeinleitung unmittelbar nach Auswertung der nativen CCT, die Schaffung baulicher Voraussetzungen mit Angiosuite direkt neben CT und die Einrichtung einer 24/7 Anästhesie-Bereitschaft (WALTER et al., 2011)), die door-to-device-Zeiten (also die Zeit zwischen Ankunft des Patienten im Krankenhaus/Stroke-Room und Freisetzung des Stents im Zielgefäß) bei 2/3 der Patienten unter 100 Minuten reduziert werden konnten. Patienten mit einer door-to-device-Zeit von unter 100 Minuten zeigten in unserer Auswertung ein gutes klinisches Ergebnis in 66% der Fälle, verglichen mit 44% der Patienten, bei denen das System erst nach über 100 Minuten freigesetzt werden konnte. Eine hier fehlende statistische Signifikanz ist am ehesten der geringen Größe der Stichprobe geschuldet. Es ist allerdings zu postulieren, dass die D2D-Zeit (in Analogie zur door-to-ballon-Zeit bei der kardiologischen Behandlung von Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt) eine wichtige Rolle im Hinblick auf das klinische Outcome spielt (CANNON et al., 2000; PINTO et al., 2006).

Wohlwissend, dass die Wirksamkeit der i.v.-Thrombolyse im fortschreitenden Zeitfenster fällt, erreichen weniger als 1/3 der Patienten - auch durch intrahospitale Verzögerungen - eine „door-to-needle-Zeit“ (also die Zeit von Symptombeginn bis zur Einleitung der Lysetherapie) unter einer Stunde (FONAROW et al., 2011a). Verbesserungen des prä- und innerklinischen Schlaganfallmanagements können zu höheren Thrombolyseraten und einer früheren Therapieeinleitung beitragen (FONAROW et al., 2011b; KÖHRMANN et al., 2011).

Insgesamt zwölf unserer Probanden (30%) wurden aufgrund bestehender Kontraindikationen nicht mittels i.v.-Thrombolyse, sondern ausschließlich mittels mechanischer Thrombektomie behandelt. Ohne die mechanische Rekanalisation hätte hier überhaupt keine Therapieoption bestanden. In dieser Subgruppe konnte bei allen Patienten eine komplette Reperfusion des abhängigen Stromgebietes erreicht werden. Ein klinisch gutes Ergebnis nach 90 Tagen zeigten sieben Patienten (58 %).

Zeitliche Einordnung

Von der intraarteriellen Thrombolyse hin zu Stent-Retrievern

Eine frühe Rekanalisation und Flußwiederherstellung ist das Ziel in der Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall aufgrund eines großen Gefäßverschlusses. Eine Metaanalyse aus 52 Studien im Zeitraum von 1985-2002 im Hinblick auf das Outcome von 2066 Patienten zeigte nach Rekanalisation (Betrachtet wurden spontane, intravenös-fibrinolytisch, intraarteriell-fibrinolytische, kombiniert intravenös-intraarteriell und mechanisch induzierte Rekanalisationen.) eine 4,4-fach höhere Chance auf ein unabhängiges Leben nach Schlaganfall bei gleichzeitig um den Faktor 4 sinkender Mortalität (RHA, SAVER, 2007).

Rekanalisationsraten durch alleinige i.v.-Lyse sind bei großen Gefäßverschlüssen niedrig (4% bei ACI-Verschlüssen, 32% bei Verschlüssen der MCA) (BHATIA et al., 2010; TOMSICK et al., 2008), wobei die Hauptursache in Thrombusaufbau (harter oder weißer Thrombus) und der meist hohen Thrombuslast liegt (PAPANAGIOTOU et al., 2014).

Insbesondere diese Patienten qualifizierten sich für eine ergänzende oder primäre intraarterielle Therapie. In den späten 1990er Jahren und den ersten Jahren des neuen Jahrtausends wurden stetig neue Systeme zur mechanischen Rekanalisation entwickelt, die bei bestehenden Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie im Grunde die einzige Therapieoption darstellten. Das Merci-Device und das Penumbra-Aspirations-System waren die ersten Systeme, zu denen Studien nach systematischer klinischer Anwendung publiziert wurden (GRUNWALD et al., 2009; SMITH et al., 2008).

Die ersten publizierten Berichte über Akut-Stenting beim ischämischen Schlaganfall zeigten hohe Rekanalisationsraten, wobei die Hauptnachteile dieser Methode in einer fehlenden Entfernung des Thrombus (lediglich Anpressen des Thrombus an die Gefäßwand), der Gefahr einer frühen Re-Thrombose, einer späten In-Stent-Stenose sowie der unabdingbaren aggressiven Thrombozytenaggregationshemmung waren (BREKENFELD et al., 2012; SAMANIEGO et al., 2011).

Der Durchbruch in der interventionellen Behandlung des ischämischen Schlaganfalls gelang durch Anwendung einer neuen, kombinierten Technik der Flusswiederherstellung und mechanischen Thrombektomie. Hierzu wurden selbstexpandierende, stentähnliche und retrahierbare Systeme verwendet, die vielversprechende angiographische und klinische

Ergebnisse bei gleichzeitig niedrigen Komplikationsraten lieferten (PAPANAGIOTOU et al., 2010; ROTH et al., 2010).

Das erste für diese Technik zugelassene System war das Solitaire FR-Device (ursprünglich der Fa. ev3, später Fa. covidien), ein ursprünglich für das stentassistierte Coiling breitbasiger Aneurysmen entwickeltes Remodelling-Device. Hiermit konnten bei retrospektiver Auswertung von 22 Interventionen hohe Rekanalisationsraten (TICI 2a/b oder 3 bei 20 von 22 Patienten) bei gleichzeitig gutem klinischem Outcome ($mRS \leq 2$ bei 50% der Patienten nach 90 Tagen) und einer Mortalität von 18,1% gezeigt werden.

Erste prospektive Studie mit dem Solitaire-System

Die Initiierung unserer ReFlow-Studie war somit die Konsequenz aus den vielversprechenden retrospektiven Auswertungen der Device-Anwendung. Sie war im Jahr 2010 die erste Studie, die unter Hauptaugenmerk auf das klinische Outcome prospektiv die Anwendung des Solitaire-Stent-Retrievers untersuchte und somit an der Schwelle eines neuen Zeitalters in der interventionellen Therapie des Schlaganfalls stand (ROTH et al., 2013).

Die Jahre danach: zunächst der Rückschlag, dann der Durchbruch

2013 erschienen im New England Journal of Medicine drei prospektive randomisierte Studien zur endovaskulären Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Diese beschrieben zeitgleich den fehlenden Nutzen der endovaskulären Therapie im Vergleich zur medikamentösen intravenösen Thrombolyse (BRODERICK et al., 2013; CICCONE et al., 2013; KIDWELL et al., 2013). Diese zunächst als Rückschlag wahrgenommenen Studien konnten allerdings bei näherer Betrachtung den aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Fortschritt nicht abbilden, da hauptsächlich veraltete Methoden (statt der inzwischen weit verbreiteten Stent-Retriever) und keine modernen Methoden der Patientenselektion anhand radiologischer Kriterien (z.B. Perfusionsbildgebung) Anwendung fanden (PIEROT et al., 2013a; PIEROT et al., 2013b).

Nach Veröffentlichung von 5 weiteren randomisierten Studien im New England Journal of Medicine (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME und REVASCAT) war die Überlegenheit der mechanischen Rekanalisation (insbesondere mittels Stent-Retrievern) nicht mehr von der Hand zu weisen. Diese sogenannten „Big-5“ gelten als Meilenstein im Übergang in ein neues Zeitalter der endovaskulären Therapie und bildeten nach Konsus-Statements die Grundlage für die Novellierung der Leitlinien unserer Fachgesellschaften

(DEUTSCHEGESELLSCHAFT FÜR NEURORADIOLOGIE, 2016; WAHLGREN et al., 2014).

MR-CLEAN

Die holländische MR-CLEAN-Studie („multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands“) war die erste veröffentlichte prospektiv-randomisierte Multizenter-Studie, die die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie beschrieb. Es wurden 500 Patienten eingeschlossen, wovon 233 in den endovaskulären Studienarm randomisiert wurden. Der Nachweis eines großen Gefäßverschlusses der vorderen intracraniellen Zirkulation (ACI, MCA und ACA) sowie die Möglichkeit einer Therapieeinleitung binnen 6 Stunden nach Symptombeginn waren die Einschlussvoraussetzungen dieser Studie. 97% der Patienten im endovaskulären Arm wurden mittels Stentretreiver behandelt. Ein gutes klinisches Outcome (analog der auch von uns verwendeten Kriterien) zeigten in der endovaskulären Gruppe 32,6 % der Patienten verglichen mit 19,1% in der Kontrollgruppe (BERKHEMER et al., 2015).

ESCAPE

Die ESCAPE-Studie („endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times“) wurde nach Publikation der MR-CLEAN-Studienergebnisse und Interims-Analyse vorzeitig abgebrochen. Es wurden 316 Patienten eingeschlossen, wovon 165 in den endovaskulären Arm randomisiert wurden. Das Einschlußzeitfenster lag bei dieser Studie bei 12 Stunden, wobei ein detektierter großer Infarktkern und eine diagnostizierte schlechte Kollateralversorgung des Infarktareals als Ausschlusskriterien galten. Im endovaskulären Arm kamen bei 72,4% der Interventionen Stentretreiver zum Einsatz, die Rekanalisationsrate lag bei 72,4%. Ein gutes klinisches Outcome zeigten 53,0 % der Patienten im endovaskulären Arm, 29,3 % der Patienten der Kontrollgruppe (GOYAL et al., 2015).

EXTEND-IA

Die EXTEND-IA-Studie („extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits - intra-arterial“) wurde ebenfalls nach Interims-Analyse bei Nachweis einer deutlichen Überlegenheit der endovaskulären Therapie abgebrochen. In dieser Studie wurden 70 Patienten behandelt, auf den Interventionsarm entfielen 35 Patienten. Innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters wurden alle Patienten mittels i.v.-Thrombolyse behandelt. Der Nachweis von

rettbarem Hirngewebe mittels CT-Perfusionsbildgebung (Infarktkernvolumen kleiner als 70ml, erhaltene Penumbra) sowie eine mögliche Einleitung der endovaskulären Behandlung in einem Zeitfenster unter 6 Stunden seit Symptombeginn und einem Abschluss unter 8 Stunden waren definierte Einschlusskriterien.

Alle 35 Patienten im Interventionsarm wurden mittels Stentretreivern behandelt und präsentierten bei einer Rekanalisationsrate von 86% ein gutes klinisches Outcome in 71% der Fälle, verglichen mit 40% in der Kontrollgruppe (CAMPBELL et al., 2015).

SWIFT-PRIME

Die SWIFT-PRIME-Studie („solitaire with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment“) schloss 196 Patienten (98 davon im endovaskulären Arm) ein und wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen. Einschlusskriterien waren ein Verschluss der terminalen ACI oder des M1-Segmentes der MCA und ein Interventionszeitfenster (Symptombeginn bis Beginn der Intervention) von 6 Stunden. Unter ausschließlichem Einsatz von Stentretreivern wurde eine Rekanalisationsrate von 88% bei einem guten klinischen Outcome von 60%, verglichen mit 35% der Kontrollgruppe erreicht (SAVER et al., 2015).

REVASCAT

Die REVASCAT-Studie („randomized trial of revascularization with solitaire FR device versus best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight hours of symptom onset“) betrachtete 206 Patienten (103 davon in der Interventionsgruppe) und wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen. Es kam ausschließlich das Solitaire-System zum Einsatz, mit dem ein gutes klinisches Ergebnis bei 43,7 % der Patienten, verglichen mit 28,2 % der Kontrollgruppe erreicht werden konnte (JOVIN et al., 2015).

5.3 Methodendiskussion

Limitationen

Es handelte sich bei unserer Studie um eine monozentrische, nicht randomisierte Studie ohne Kontrollgruppe („reine i.v.-Lyse ohne Thrombektomie“). Eine geringe Patientenzahl von 40 mit entsprechend kleinen analysierbaren Subgruppen führte nach unserer Einschätzung teilweise zum Fehlen einer statistischen Signifikanz. Alle Patienten wurden in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden eingeschlossen, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien

(teilweise mit Zeitfenstern von 6 bzw. 8 Stunden) einschränkt. Auch wir verwendeten die CT-Perfusionsbildgebung im Rahmen unseres Strokeroom-Protokolls, ohne dass dieser Teil der multimodalen Bildgebung einen Einfluss auf die Studienteilnahme gehabt hätte.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

In den industriell entwickelten Nationen gehört der Schlaganfall zu den Top-3 der Todesursachen und ist ein führender Grund für dauerhafte Behinderung und Abhängigkeit der Betroffenen bei gleichzeitig hohen therapeutischen Lebenszeitkosten.

Jede Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie folgt somit nicht nur dem humanitären Ansatz, Leid zu lindern, sondern hat auch eine nicht unerhebliche sozio-ökonomische Relevanz.

Nach einem mehrere Jahrzehnte dauernden Entwicklungs- und Lernprozess in der medikamentösen Therapie mittels intravenöser Lyse und interventionellen Ansätzen mittels intraarterieller Lyse, draht-, ballon-, katheter- und stentgestützter Thrombusfragmentierung bzw. -bergung gelang der Durchbruch in der Schlaganfalltherapie durch den Einsatz von selbstexpandierenden und vollständig retrahierbaren stentähnlichen Systemen (allen voran dem Solitaire-FR/AB-System, das ursprünglich für ein Gefäßremodelling bei der Behandlung breitbasiger Aneurysmen entwickelt worden war).

Erste systematische Auswertungen von mechanischen Rekanalisationen (insbesondere des Jahres 2009) mittels des Solitaire-Systems in unserem Zentrum zeigten hervorragende angiographische und vielversprechende klinische Ergebnisse. Die Methode galt in unserem Hause schnell als wirksam und sicher, für Patienten mit Kontraindikationen zur Lysetherapie war sie praktisch alternativlos und bahnbrechend.

Die Initiierung unserer ReFlow-Studie war somit die Konsequenz aus den verheißungsvollen retrospektiven Auswertungen der Device-Anwendung. Sie war im Jahr 2010 die erste Studie, die unter Hauptaugenmerk auf das klinische Outcome prospektiv die Anwendung des Solitaire-Stent-Retrievers untersuchte und somit an der Schwelle eines neuen Zeitalters in der interventionellen Therapie des Schlaganfalls stand.

Wir konnten die retrospektiv gewonnenen Daten der Vorjahre in allen Punkten prospektiv reproduzieren. Zunehmend besser werdende klinische Ergebnisse sind auf die zunehmende Expertise der Interventionalisten sowie eine stetige Verbesserung des innerklinischen Managements zurückzuführen. In der Subgruppe der ohne vorherige Lysetherapie Thrombektomierten konnten wir ein ähnliches klinisches Outcome nach 90 Tagen zeigen. Diese Ergebnisse belegen die Notwendigkeit weiterer Analysen von Selektionsparametern im Hinblick auf die Frage, welche Patienten überhaupt eine Lysetherapie benötigen.

Unsere gewonnenen Daten implizieren weiterhin, dass alle an der Versorgung von Schlaganfallpatienten Beteiligten (Ersthelfer, niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, Kliniker und Entscheidungsträger im Gesundheitssystem) dem „time-is-brain-Konzept“ (SAVER, 2006) folgend auf eine Reduzierung der „symptom-to-door“ und „door-to-device-Time“ hinarbeiten sollten, so wie es sich analog bei der Behandlung von Herzinfarktpatienten (hier: „door-to-balloon-time“) auf Initiative der American Heart Association bewährt hat (ANTMAN et al., 2008; BLANKENSHIP et al., 2011; WHITE, 2011). Hilfreich hierzu können eine breite Information und Sensibilisierung der Öffentlichkeit für das Krankheitsbild „Schlaganfall“, die Optimierung der präklinischen Versorgung, die Weiterentwicklung der Schlaganfallnetzwerke zur zügigen Zentrumszuweisung bzw. Sekundärverlegung schwer betroffener Patienten sowie auch das Konzept der Mobilen Stroke-Unit zur präklinischen frühzeitigen Triage endovaskulär zu therapierender Patienten (insbesondere in ländlichen Gebieten bei großer räumlicher Distanz des Ereignisortes zum nächsten neurovaskulären Zentrum) sein.

Wenngleich unsere Populationsgröße mit 40 monozentrisch akquirierten Probanden insgesamt gering war, bestätigten auch die genannten später publizierten großen multizentrisch angelegten und randomisierten Meilenstein-Studien (hier allen voran „MR-Clean“) unsere Ergebnisse nachhaltig. Nach dem international geführten Überlegenheitsnachweis der Thrombektomie sorgten die entsprechenden Konsensus-Statements unserer Fachgesellschaften für eine unmittelbare Novellierung der Leitlinien zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Die rekanalisierende Therapie gilt heute als State-of-the-Art (VELTKAMP, RINGLEB, 2016).

6 Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38:1655-1711
2. Antman EM, Hand M, Armstrong P (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 51:210-247
3. Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725
4. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM (2001) Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 56:1015-1020
5. Baron J, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser M, Comar DJJoCBF, Metabolism (1984) Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. 4:140-149
6. Baron J, Von Kummer R, Del Zoppo G (1995) Treatment of acute ischemic stroke: challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 26:2219-2221
7. Baron JC (1999) Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 9:193-201
8. Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U (2000) [Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data]. *Dtsch Med Wochenschr* 125:21-25
9. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11-20
10. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM (2010) Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke: Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke* 41:2254-2258
11. Blankenship JC, Scott TD, Skelding KA, Haldis TA, Tompkins-Weber K, Sledgen MY, Donegan MA, Buckley JW, Sartorius JA, Hodgson JM, Berger PB (2011) Door-to-balloon times under 90 min can be routinely achieved for patients transferred for ST-segment elevation myocardial infarction percutaneous coronary intervention in a rural setting. *J Am Coll Cardiol* 57:272-279

12. BoehringerIngelheimPharmaGmbH&Co.KG (2018). Fachinformation des Arzneimittels Actilyse (R), Zulassungsnummer 42414.00.00, unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000011>, zuletzt abgerufen am: 06.09.2018 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.)
13. Brekenfeld C, Gralla J, Zubler C, Schroth G (2012) [Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke]. *Rofo* 184:503-512
14. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893-903
15. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009-1018
16. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ (2000) Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 283:2941-2947
17. Caplan L (1988) Intracerebral hemorrhage revisited. *Neurology* 38:624-627
18. Caplan L (1999). Cardiac arrest and other hypoxic ischemic insults. In *Clinical neurocardiology* (Marcel Dekkar, New York), pp. 1-39.
19. Caplan LR (1993). Hypertensive intracerebral hemorrhage. In *Intracerebral Hemorrhage*, Kase C, L Caplan, eds. (Boston, MA: Butterworth-Heinemann), pp. 99-116.
20. Caplan LR (2009) Basic pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. *Caplan's Stroke : A Clinical Approach* 339:34-80
21. Capron L (1988) Extra and intracranial atherosclerosis. *Handb Clin Neurol* 11:55
22. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, Garcia MR, Domenech S, Davalos A (2010). Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. In *Stroke (United States)*, pp. 1836-1840.
23. Chicoine M, Dacey R (1997). Clinical aspects of subarachnoid hemorrhage. In *Primer on cerebrovascular diseases*, Caplan L, D Reis, eds. (San Diego, Academic Press), pp. 425-432.
24. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904-913
25. Clarke E (1963) APOPLEXY IN THE HIPPOCRATIC WRITINGS. *Bull Hist Med* 37:301-314
26. Cole F, Yates P (1967). Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions. In *Brain*, pp. 759-768.
27. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335:827-838

28. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent MJS (1998) PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. 29:4-11
29. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (2016). Positionspapier der Fachgesellschaften: Versorgung des ischämischen Schlaganfalls in Deutschland gehört in die Hände der neurologischen und neuro-/radiologischen Fachärztdisziplinen, unter: https://www.dgn.org/images/red_stellungnahmen/pdf/160509_Positionspapier_Versorgung_Thrombektomie.pdf, zuletzt abgerufen am: 11.09.2018, pp. 696
30. DGN (2009). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, unter: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_023.pdf, zuletzt abgerufen am: 11.09.2018
31. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JD, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Huijsman R, Lingsma HF, Minkman MM, Dippel DW (2011) Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. Stroke 42:1325-1330
32. Dörfler A, Forsting M, Rijntjes M, Weiller C (2012). Neuroradiologische Diagnostik. In Klinische Neurologie, Berlitz P, ed. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 179-206.
33. Duvernoy H (1978). Arteries and veins of the brainstem. In Human Brainstem Vessels (Springer-Verlag, Berlin), pp. 5-25.
34. Fields WS, Lemak NA (1989) A history of stroke : its recognition and treatment, Oxford University Press).
35. Fisher C, Adams R (1987). Observations on brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction. In The heart and stroke (Springer), pp. 17-36.
36. Fisher CM (1965) LACUNES: SMALL, DEEP CEREBRAL INFARCTS. Neurology 15:774-784
37. Fisher CM (1968) The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol 12:1-15
38. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS (2007) Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. Stroke 38:1274-1280
39. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH (2011a) Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. Circulation 123:750-758
40. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH (2011b) Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's target: Stroke initiative. Stroke 42:2983-2989
41. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WMJJ (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. 282:2003-2011
42. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 372:1019-1030

43. Grunwald IQ, Walter S, Papanagiotou P, Krick C, Hartmann K, Dautermann A, Fassbender K, Haass A, Bolar LJ, Reith W, Roth C (2009) Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. *Eur J Neurol* 16:1210-1216
44. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-774
45. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008a) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329
46. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008b) Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329
47. Heiss W (1983) Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14:329-331
48. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G (2001) Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 124:20-29
49. Helgason C, Caplan LR, Goodwin J, Hedges TJAon (1986) Anterior choroidal artery-territory infarction: report of cases and review. 43:681-686
50. Higashida RT, Furlan AJ, for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional R (2003) Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 34:e109-e137
51. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, Baumann FGJAos (1983) The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. 197:195
52. Jankowitz B, Aghaebrahim A, Zirra A, Spataru O, Zaidi S, Jumaa M, Ruiz-Ares G, Horowitz M, Jovin TGJS (2012) Manual aspiration thrombectomy: adjunctive endovascular recanalization technique in acute stroke interventions. 43:1408-1411
53. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296-2306
54. Kaufman HH (1992) Intracerebral hematomas, Lippincott Williams & Wilkins).
55. Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella DJS (2008) Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. 39:1770-1773
56. Kettner M, Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, Roumia S, Keller I, Martens D, Kulikovski J, Manitz M, Lesmeister M, Walter S, Grunwald IQ, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2017) Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management. *Cerebrovasc Dis* 44:338-343
57. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark

- M, Guzy J, Starkman S, Saver JL (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:914-923
58. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH (1993) Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* 24:1366-1371
59. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L (1998) Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 209:85-93
60. Köhrmann M, Schellinger PD, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu JB, Blinzler C, Schwab S, Huttner HB (2011) Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke. *Int J Stroke* 6:493-497
61. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37:1179-1183
62. Lang J (1985). Zur Anatomie und Topographie der A. vertebralis. In *Arteria vertebralis*, Gutmann G, ed. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 30-46.
63. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695-1703
64. Lehmann V (2015). Radiologie? Alles bei radiologie.de, unter: <http://www.radiologie.de/hintergruende-und-fakten/geschichte-der-radiologie/computertomographie/>, zuletzt abgerufen am: 08.09.2015
65. Lehnertz K (2015). 05-ComputerTomographie - CT2.pdf, pp. Röntgen Computertomographie (CT) Meßgeräte der Röntgen-Computertomographie, unter: <http://epileptologie-bonn.de/cms/upload/homepage/lehnertz/CT2.pdf> - zuletzt abgerufen am 08.09.2015
66. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco JJS (2009) First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke* 40:3552-3556
67. Levy EI, Rahman M, Khalessi AA, Beyer PT, Natarajan SK, Hartney ML, Fiorella DJ, Hopkins LN, Siddiqui AH, Mocco JJS (2011) Midterm clinical and angiographic follow-up for the first Food and Drug Administration-approved prospective, single-arm trial of primary stenting for stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization for Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 42:915-920
68. Luscher TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG (1987) Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc* 62:931-952
69. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E (2007) Disorders of blood clotting. *Deutsches Arzteblatt* 104:A1489-A1498
70. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765-774
71. Madhani J, Movsowitz H, Kotler MN (1993) Tissue plasminogen activator (t-PA). *Ther Drug Monit* 15:546-551
72. Maillot C (1986). Arterielle Gefäßversorgung. In *Gehirn und Rückenmark* (J.F. Bergmann-Verlag), pp. 31-45.

73. Manning WJ, Caplan LR (2006). Cardiac Sources of Embolism: The Usual Suspects. In *Brain Embolism* (CRC Press), pp. 147-178.
74. McHenry Jr. LC (1969) *Garrison's History of Neurology*. Revised and enlarged by McHenry LC, Jr. (Springfield, IL, Charles C Thomas Pub Ltd.).
75. medacGmbH (2018). Fachinformation des Medikamentes Urokinase 10 000 HS medac - Zulassungsnummer 897.00.00, unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014715>, zuletzt abgerufen am 06.09.2018 (mbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate)
76. Mohr J (1979). Neurological complications of cardiac valvular disease and cardiac surgery including systemic hypotension. In *Handbook of clinical neurology*, Vinken P, G Bruyn, eds., pp. 143-171.
77. Mokri BJUcos (2001) Cervicocephalic arterial dissections. 211-229
78. Moniz E (1940) *Die cerebrale Arteriographie und Phlebographie*, Springer Berlin).
79. Nagata K, Asano T (1990) Functional image of dynamic computed tomography for the evaluation of cerebral hemodynamics. *Stroke* 21:882-889
80. Nanz D (2014). Diffusionsbildgebung. In *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 99-104.
81. NINDSStudyGroup (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-1587
82. Nowarra C, Reiter K (2014). Kernspintomographie. In *Fachwissen MTRA*, Hartmann T, M Kahl-Scholz, C Vockelmann, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 145-173.
83. Offermanns S (2016). Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. In *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 445-472.
84. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Politi M, Fassbender K, Haass A, Reith W (2010) Treatment of acute cerebral artery occlusion with a fully recoverable intracranial stent: A new technique. *Circulation* 121:2605-2606
85. Papanagiotou P, Roth C, Reith W (2011a) Letter by Papanagiotou et al regarding article, percutaneous vascular interventions for acute ischemic stroke. *Stroke* 42
86. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Grunwald IQ, Viera J, Politi M, Körner H, Kostopoulos P, Haass A, Fassbender K, Reith W (2011b) Carotid artery stenting in acute stroke. *J Am Coll Cardiol* 58:2363-2369
87. Papanagiotou P, Reith W, Kastrup A, Roth C (2014) Current Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *Interventional Cardiology Clinics* 3:145-167
88. PenumbraPivotalStrokeTrialInvestigators (2009) The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40:2761-2768
89. Percheron G (1977) [Arteries of the thalamus in man. Choroidal arteries. I. Macroscopic study of individual variations. II. Systematization]. *Rev Neurol (Paris)* 133:533-545
90. Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P (2013a) Mechanical thrombectomy after IMS III, synthesis, and MR-RESCUE. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1671-1673
91. Pierot L, Soderman M, Bendszus M, White P, Muto M, Turjman F, Mangiafico S, Gralla J, Fiehler J, Szikora I, Cognard C (2013b) Statement of ESMINT and ESNR regarding recent trials evaluating the endovascular treatment at the acute stage of ischemic stroke. *Neuroradiology* 55:1313-1318
92. Pierre Gobin Y, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Saver JLJS (2004) MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 35:2848-2854

93. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza Jr JP, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM (2006) Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 114:2019-2025
94. Prothmann S, Lockau H, Dorn F, Poppert H, Forschler A, Zimmer C, Liebig T (2012) The phenox clot retriever as part of a multimodal mechanical thrombectomy approach in acute ischemic stroke: single center experience in 56 patients. *ScientificWorldJournal* 2012:190763
95. Psychogios MN, Kreusch A, Wasser K, Mohr A, Groschel K, Knauth M (2012) Recanalization of large intracranial vessels using the penumbra system: a single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1488-1493
96. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF (2001) Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450-1460
97. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2:200-215
98. Reiser M, F.-P. K, Drews J (2006) *Duale Reihe – Radiologie*, 2. Auflage (Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG).
99. Reith W (2011a). *Angiographie und Intervention*. In *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*, Vogl T, W Reith, E Rummeny, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 45-48.
100. Reith W (2011b). *Computertomographie*. In *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*, Vogl T, W Reith, E Rummeny, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 29-35.
101. Rha JH, Saver JL (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 38:967-973
102. Rijken DC, Wijngaards G, Zaal-de Jong M, Welbergen J (1979) Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure* 580:140-153
103. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN (2001) Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 32:1282-1290
104. Ringel P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W (2016). *Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte*. In *Neurologie*, Hacke W, ed. (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 179-240.
105. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringel PA, Hacke W, Veltkamp R (2009) Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 40:3547-3551
106. ROMANUL F, ABRAMOWICZ A (1964) Changes in brain and pial vessels in arterial border zones: a study of 13 cases. *Arch Neurol* 11:40-65
107. Rosenblum W (1977) Miliary aneurysms and “fibrinoid” degeneration of cerebral blood vessels. *Hum Pathol* 8:133-139
108. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann MS, Reith W (2010) Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke* 41:2559-2567
109. Roth C, Reith W, Walter S, Behnke S, Kettner M, Viera J, Yilmaz U, Alexandrou M, Politi M, Kostopoulos P, Korner H, Krick C, Haass A, Fassbender K, Papanagiotou P (2013) Mechanical Recanalization With Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke: The ReFlow (Mechanical Recanalization With Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 6:386-391
110. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, Ibarra B, Piñeiro S, Meler P, Romero FJ, Alvarez-Sabin J, Molina CA (2011) Bridging

- Intravenous–Intra-Arterial Rescue Strategy Increases Recanalization and the Likelihood of a Good Outcome in Nonresponder Intravenous Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients: A Case–Control Study. *Stroke* 42:993-997
111. Sacco RL (1994) Ischemic stroke. *Handbook of Neuroepidemiology*:77-119
 112. Sacco RL (1997) Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 49:S39-44
 113. Samaniego EA, Dabus G, Linfante I (2011) Stenting in the treatment of acute ischemic stroke: literature review. *Front Neurol* 2:76
 114. Sarmientos P, Duchesne M, Denèfle P, Boiziau J, Fromage N, Delporte N, Parker F, Lelièvre Y, Mayaux J-F, Cartwright T (1989) Synthesis and Purification of Active Human Tissue Plasminogen Activator From *Escherichia coli*. *Biotechnology (N Y)* 7:495
 115. Saver JL (2006) Time is brain--quantified. *Stroke* 37:263-266
 116. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285-2295
 117. Schellinger PD, Hacke W (2010) Recanalization devices should be restricted to clinical trials: Pro (kind of). *Stroke* 41:191-193
 118. Seldinger SI (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. *Acta Radiol* 39:368-376
 119. Shinohara Y (2001). Takayasu disease. In *Uncommon causes of stroke* (Cambridge University Press, Cambridge), pp. 37-423.
 120. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MMJS (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. 36:1432-1438
 121. Smith WS, Investigators ftMM (2006) Safety of Mechanical Thrombectomy and Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Trial, Part I. *American Journal of Neuroradiology* 27:1177-1182
 122. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205-1212
 123. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, Donnarumma R, Rapp K, Sailor S (1997) Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 29:384-392
 124. Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT, Turk AS (2015) Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. 7:2-7
 125. Statistisches Bundesamt (2014). Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2012 - Todesursachen2120400127004.pdf, unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400127004.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt abgerufen am 11.09.2018
 126. Stehbens WE (1972) *Pathology of the cerebral blood vessels*, CV Mosby).
 127. Stephens R, Stilwell D (1969). *Arteries and veins of the human brain* (Springfield, Ill)
 128. Stroke NIoNda, Health NIo (1996). *Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke* (NINDS & NIH)
 129. Taveras J, Wood E (1964). *Diagnostic neuroradiology*, Baltimore (The Williams & Wilkins Company)

130. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J (2009) Imaging in stroke - An overview and recommendations from the German competence network stroke. *Aktuelle Neurologie* 36:354-367
131. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, Khoury J (2008) Revascularization results in the interventional management of stroke II trial. *American Journal of Neuroradiology* 29:582-587
132. Tönnis W, Schiefer W (2013) *Zirkulationsstörungen des Gehirns im Serienangiogramm*, Springer Berlin Heidelberg).
133. Turk A, Manzoor MU, Nyberg EM, Turner RD, Chaudry IJ, Jones (2012) Initial experience with distal guide catheter placement in the treatment of cerebrovascular disease: clinical safety and efficacy. *neurintsurg-2011-010256*
134. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604-607
135. van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R, Niessen LW, Fabbriotti IN, Dippel DW (2009) Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* 40:3390-3392
136. Veltkamp R, Fiehler J, Grond M (2012a). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5th ed., Diener H-C, DGfNK Leitlinien, eds. (Stuttgart, Thieme).
137. Veltkamp R, Fiehler J, Grond M, JfDuTidNteST (2012b) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 307-323
138. Veltkamp R, Ringelb P (2016). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 (Rekanalisierende Therapie). In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Neurologie KLdDGf, ed. (Stuttgart, Thieme).
139. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275-282
140. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008) Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372:1303-1309
141. Wahlgren N, Moreira T, Jansen O, Cognard C, Mattle H, van Zwam WH, Gralla J (2014). Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR. *Karolinska Stroke update*
142. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Helwig S, Keller I, Licina T, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Zimmer A, Viera J, Korner H, Schmidt K, Romann MS, Alexandrou M, Yilmaz U, Grunwald I, Kubulus D, Lesmeister M, Ziegeler S, Pattar A, Golinski M, Liu Y, Volk T, Bertsch T, Reith W, Fassbender K (2010) Bringing the hospital to the patient: first treatment of stroke patients at the emergency site. *PLoS One* 5:e13758
143. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K (2011) Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 69:581-586
144. Weir B (1987) *Aneurysms affecting the nervous system*, Williams & Wilkins).

145. Weishaupt D (2014). Relaxation. In *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* (Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg), pp. 7-10.
146. White CJ (2011) American healthcare's dirty little secret. *Catheter Cardiovasc Interv* 79:1-2
147. White CJ, Abou-Chebl A, Cates CU, Levy EI, McMullan PW, Rocha-Singh K, Weinberger JM, Wholey MH (2011) Stroke intervention: Catheter-based therapy for acute ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 58:101-116
148. WHO (2014). 15 Burden of Stroke 04 05 28 - cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf
149. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S (2006) Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 37:979-985
150. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991a) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-988
151. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB (1991b) Probability of stroke: A risk profile from the framingham study. *Stroke* 22:312-318
152. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB (1992) Epidemiology of stroke. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*:3-27
153. Yilmaz U, Reith W (2012) Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. *Der Radiologe* 52:375-386

7 Publikationsliste

7.1 Publikationsnachweis für diese Arbeit

Teile dieser Arbeit wurden publiziert im Journal of the American College of Cardiology:

- Mechanical recanalization with flow restoration in acute ischemic stroke: the ReFlow (mechanical recanalization with flow restoration in acute ischemic stroke) study.

Roth C, Reith W, Walter S, Behnke S, Kettner M, Viera J, Yilmaz U, Alexandrou M, Politi M, Kostopoulos P, Körner H, Krick C, Haass A, Fassbender K, Papanagiotou P.
JACC Cardiovasc Interv. 2013 Apr; 6(4):386-91. doi: 10.1016/j.jcin.2012.11.013. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23523460

7.2 Weitere Co- und Erstautorenschaften

- Spinal dural arteriovenous fistulas: Diagnostics and therapy

Reith W, Kettner M, Simgen A, Yilmaz U.
Radiologe. 2012 May; 52(5):437-41. doi: 10.1007/s00117-011-2293-9. Review. German. PMID: 22584480

- Degenerative and age-related alterations of the spine

Reith W, Bodea S, Kettner M, Mühl-Benninghausen R, Simgen A.
Radiologe. 2014 Nov; 54(11):1069-77. doi: 10.1007/s00117-014-2730-7. German. PMID: 25398568

- First Automated Stroke Imaging Evaluation via Electronic Alberta Stroke Program Early CT Score in a Mobile Stroke Unit.

Grunwald I, Q, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, Schwindling L, Roumia S, Helwig S, Manitz M, Walter S, Yilmaz U, Greveson E, Lesmeister M, Reith W, Fassbender K
Cerebrovasc Dis 2016; 42:332-338, DOI: 10.1159/000446861 PMID: 27304197

- Prehospital Imaging-Based Triage of Head Trauma with a Mobile Stroke Unit: First Evidence and Literature Review

Schwindling L, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, Helwig S, Manitz M, Roumia S, et al.

Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. 2016; 26(5):489-93. DOI: 10.1111/jon.12355 PMID: 27159772

- Wirbelsäulentraumata. Klinische Diagnostik und Erstversorgung

Kettner M.

Der Radiologe. 2016; 56(8): 684-90. doi:10.1007/s00117-016-0120-z PMID: 27325345

- Mobile stroke unit use for prehospital stroke treatment - an update

Walter, S., Ragoschke-Schumm, A., Lesmeister, M., Helwig, S. A., Kettner, M., Grunwald, I. Q., & Fassbender, K. Mobile stroke unit use for prehospital stroke treatment - an update.

Der Radiologe 2018, 1-5.

DOI: 10.1007/s00117-018-0408-2 PMID: 29947929

- Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management

Kettner, M., Helwig, S. A., Ragoschke-Schumm, A., Schwindling, L., Roumia, S., Keller, I., ... & Walter, S. (2017). Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management.

Cerebrovascular Diseases 2017, 44(5-6), 338-343.

DOI: 10.1159/000484097 PMID: 29130951

- Mobile Stroke Units - Cost-Effective or Just an Expensive Hype?

Walter S, Grunwald IQ, Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, Fousse M, Lesmeister M, Fassbender K. Mobile Stroke Units - Cost-Effective or Just an Expensive Hype?

Curr Atheroscler Rep. 2018 Aug 29;20(10):49. Review.

doi: 10.1007/s11883-018-0751-9 PMID: 30159610

7.3 Vorträge/Präsentationen (Auswahl)

- Faßbender, K., Helwig, S., Ragoschke-Schumm, A., Kettner, M., Walter, S., Grunwald, I.: "Mobile Stroke Unit"-Concept Saarland

Präsentation/Ausstellung im Rahmen der 2nd European Stroke Organisation Conference (ESOC), Barcelona 2016

- Faßbender, K., Ragoschke-Schumm, A., Kettner, M., Helwig, S., Walter, S.:

Vorstellung der Mobilen Stroke Unit Saarland im Rahmen des 89. DGN-Kongresses, Mannheim 2016

- Kettner, M., Helwig, S.:

Vorstellung der MSU-Triage-Studie („Mobile Stroke Unit-Concept for Delivery of Specialized Acute Stroke Care to Patients in Remote Areas”)

Wissenschaftstag des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg 2017

- Kettner, M.:

Vortrag: Diagnostik bei atypischen Blutungen. Neurovaskuläres Symposium der Kliniken für Neuroradiologie und Neurologie im UKS, Homburg 2018

7.4 Klinische Forschung/Studienbeteiligungen

- Mechanical Recanalization with Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke (ReFlow), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01210729/2010/11

- PROximal Protection VERSus NON-Protection in Carotid Artery Stenting (PROVENON), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01331473/2011

- "Mobile Stroke Unit"-Concept for Delivery of Specialized Acute Stroke Care to Patients in Remote Areas, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02465346/seit 2015

8 Anhang

8.1 Verwendete Skalen

Tabelle 6: Verwendete “modified Rankin Scale”

Modified Rankin Scale	
Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung, kann alles, trotz Symptomen
2	Geringgradige Funktionseinschränkung, kann alles ohne Hilfe
3	Mässiggradige Funktionseinschränkung, benötigt einige Unterstützung, Gehen selbständig
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung, benötigt Hilfe beim Gehen und bei körperlichen Bedürfnissen
5	Schwere Funktionseinschränkung, bettlägerig, inkontinent, auf ständige pflegerische Hilfe angewiesen
6	Tod

“modified Rankin Scale” – in Anlehnung an (NINDSSTUDYGROUP, 1995; VAN SWIETEN et al., 1988); Rankin’s Original-Publikation enthielt keinen Grad “0”, Grad 1 war definiert als “keine signifikante Behinderung: fähig, alle üblichen Aufgaben durchzuführen“, Grad 2 bedeutete „leichte Behinderung: nicht fähig, einige der bisherigen Tätigkeiten durchzuführen...“ (RANKIN, 1957)

Tabelle 7: TICI-Scala

TICI-Scala	
Grad	Beschreibung
0	Keine Perfusion, kein Fluss distal des Gefäßverschlusses
1	Kontrastmittelpassage mit minimaler Perfusion
2a	Partielle Füllung (weniger als zwei Drittel) des abhängigen Stromgebiets
2b	Vollständige, aber verzögerte Perfusion des abhängigen Stromgebiets
3	Vollständige Perfusion: Das gesamte abhängige Stromgebiet wird zeitgleich mit nichtbetroffenen Hirnarealen perfundiert

TICI-Scala, aus (YILMAZ, REITH, 2012) modifiziert nach (HIGASHIDA et al., 2003)

Tabelle 8: NIHSS

NIHS-Scala	
1 a Bewusstseinslage	0 1 2 3
1 b Orientierung	0 1 2
1 c Befolgen von Aufforderungen	0 1 2
	0 1 2
2 Blickbewegungen	0 1 2
3 Gesichtsfeld	0 1 2 3
4 Facialisparesie	0 1 2 3
5 Motorik Arm links	0 1 2 3 4
Motorik Arm rechts	0 1 2 3 4
6 Motorik Bein links	0 1 2 3 4
Motorik Bein rechts	0 1 2 3 4
7 Extremitätenataxie	0 1 2
8 Sensibilität	0 1 2

9 Sprache	0 1 2 3
10 Dysarthrie	0 1 2
11 Neglect	0 1 2
Schluckstörung	() ja () nein

NIHSS, modifiziert nach (SPILKER et al., 1997)

8.2 Weitere verwendete Datenerfassungsbögen

Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinik und Poliklinik für Neurologie

D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4102
Fax 06841-162-4110

Pat. Einschluss-Nummer:

Hypertension (ja/nein):

Diabetes (ja/nein):

Vorhofflimmern (ja/nein):

Früherer Schlaganfall (ja/nein):

Rauchen:

- Raucher
- Ex-raucher
- Nie geraucht

ASS oder weitere antikoagulation vor Behandlung:

- keine
- ASS
- ASS+Plavix
- Marcumar

Ursache des Schlaganfalls:

- Vorhofflimmern
- ACI Stenose
- Dissektion
- Ventrikeltrombus
- Andere Ursache (welche):
- Kryptogen

Abbildung 48: Datenerfassung der Reflow-Studie:
hier: Kurzanamnese

Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinik und Poliklinik für Neurologie

D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4102
Fax 06841-162-4110

Pat. Einschluss-Nummer:

Aufnahme

NIHSS:

Neurologischer Befund (NIHSS)	
1a Bewusstseinslage	0 1 2 3
1b Orientierung	0 1 2
1c Befolg v. Aufforder.	0 1 2
2 Blickbewegungen	0 1 2
3 Gesichtsfeld	0 1 2 3
4 Facialisparesie	0 1 2 3
5 Motorik Arm links	0 1 2 3 4
Motorik Arm rechts	0 1 2 3 4
6 Motorik Bein links	0 1 2 3 4
Motorik Bein rechts	0 1 2 3 4
7 Extremitätenataxie	0 1 2
8 Sensibilität	0 1 2
9 Sprache	0 1 2 3
10 Dysarthrie	0 1 2
11 Neglect	0 1 2
Schluckstörung	Ja Nein 0 1

Abbildung 49: Datenerfassung der Reflow-Studie:
hier: NIHSS-Dokumentation bei Aufnahme

Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neurologie
Klinik und Poliklinik für Neurologie

D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4102
Fax 06841-162-4110

24h nach Behandlung oder bei Extubation

NHSS:

Neurologischer Befund (NIHSS)	
1a Bewusstseinslage	0 1 2 3
1b Orientierung	0 1 2
1c Befolg v. Aufforderungen	0 1 2
2 Blickbewegungen	0 1 2
3 Gesichtsfeld	0 1 2 3
4 Facialisparese	0 1 2 3
5 Motorik Arm links	0 1 2 3 4
Motorik Arm rechts	0 1 2 3 4
6 Motorik Bein links	0 1 2 3 4
Motorik Bein rechts	0 1 2 3 4
7 Extremitätenataxie	0 1 2
8 Sensibilität	0 1 2
9 Sprache	0 1 2 3
10 Dysarthrie	0 1 2
11 Neglect	0 1 2
Schluckstörung	Ja Nein ○ □

3

**Abbildung 50: Datenerfassung der Reflow-Studie:
hier: NIHSS-Dokumentation postinterventionell**

Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neurologie
Klinik und Poliklinik für Neurologie

D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4102
Fax 06841-162-4110

Pat. Einschluss-Nummer:

30 Tage nach Behandlung
mRS:

Keine Symptome: 0

Keine wesentliche Funktionsminderung
kann alles, trotz
Stromtherapie
Funktionsminder., kann
alles ohne Hilfe
Mäßiggradige
Funktionsmindernde
etw. Unterstützung
Cohen selbstständig
Funktionsminder.
Hilft beim Gehen und
kleinen Bedarfsknoten
Schwere
Funktionsminder.
benötigt, inkontinent
Tod

1
2
3
4
5
6

90 Tage nach Behandlung
mRS:

Keine Symptome: 0

Keine wesentliche Funktionsminderung
kann alles, trotz
Stromtherapie
Geringgradige
Funktionsminder., kann
alles ohne Hilfe
Mäßiggradige
Funktionsmindernde
etw. Unterstützung
Cohen selbstständig
Funktionsminder.
Hilft beim Gehen und
kleinen Bedarfsknoten
Schwere
Funktionsminder.
benötigt, inkontinent
Tod

1
2
3
4
5
6

**Abbildung 51: Datenerfassung der Reflow-Studie:
hier: mRS-Dokumentation postinterventionell**

8.3 Weitere verwendete Datenbanktools

The screenshot shows the 'Intervention' tab of the ReFlow Study data entry form. The form is divided into several sections for data collection:

- Patient Information:** Nachname, Vorname.
- Geräteeinleitung:** Zeit lt. Bilddokumentation, Gerätestart CCT, Gerätestart Punktion Arterio, Gerätestart Flusswiederherstellung, Gerätestart Rekanalisation, Gerätestart Ende Intervention.
- Symptombeginn:** Realzeit CT, Realzeit Punktion Arterio, Realzeit Flusswiederherstellung, Realzeit Rekanalisation, Realzeit Ende Intervention.
- Dauer der Intervention:** Zeitfenster bei Flusswiederherstellung, Zeitfenster bei Rekanalisation.
- Zeitpunkt 1:** Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Durchgängige Stent, Collapsiert notwendig?, Gefäßsegment Verschluss.
- TICI Score:** TICI Score Einstufung 0=0, 1=1, 2a=2, 2b=3, 3=4. TICI Score initial, TICI Score nach Intervention, Vasoconstricta, Device-related complications.
- Thrombus entfernt?** 0=0%, 1=weniger als 100%, 2=100%.
- Thrombus: 1 oder mehrere:**
- Stroke-Device:** 1=Solitaire aRx/2=Solitaire + anderes Device.
- Checkboxes:** DAC, Ballonkatheter.

Abbildung 52: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento", hier: Interventionsverlauf

The screenshot shows the 'Verlauf' (Follow-up) tab of the ReFlow Study data entry form. The form is divided into several sections for data collection:

- Patient Information:** Nachname, Vorname.
- NHSS 24h nach Intervention/Extubation:** NHSS 24h nach Intervention/Extubation, NHSS Entlassung, NHSS 30 Tage, NHSS 90 Tage.
- mRS Entlassung:** mRS Entlassung, mRS 30 Tage, mRS 90 Tage.
- CCT nach Intervention:** CCT nach Intervention, CCT nach Intervention (0 Keine Blutung, 1 symptomatische Blutung, 2 asymptomatische Blutung, 3 Schrankenstörung), Lokalisation_Schrankenstörung.
- Re-Stenose 90d:** Re-Stenose 90d, Re-Stenose nach 90d: 0 = nein, 1 = ja, 2 = nicht feststellbar.
- Infarktausdehnung_in_Prozent:** Infarktausdehnung_in_Prozent, Infarktausdehnung (wieviel % des versorgten Stromgebietes?), Lokalisation_Infarkt.
- Perfusions-CT:** Perfusions-CT, Perfusions-CT: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden.

Abbildung 53: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento", hier: postinterventioneller Verlauf

8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema Halsgefäße rechts

Abbildung 2: Schema ACI Segmente rechts

Abbildung 3: Linke Hirnhälfte - Seitenansicht des Mediaterritoriums

Abbildung 4: Schema intracranielle Versorgungsgebiete, coronare Ansicht

Abbildung 5: Circulus Arteriosus Willisii: basale Hirngefäße

Abbildung 6: Arterie im Querschnitt

Abbildung 7: ACI mit Plaque und Abscheidungsthrombus

Abbildung 8: ACI mit Plaque und Verschluss thrombus

Abbildung 9: Prädispositionsstellen für Entwicklung atherosklerotischer Plaques

Abbildung 10: Intracranielle Blutungen: SDH und EDH

Abbildung 11: Intracranielle Blutungen: ICB und SAB

Abbildung 12: Solitaire AB/FR-Device® - Seitenansicht des auf Nitinoldraht montierten Stents

Abbildung 13: Solitaire AB/FR-Device® - entfalteter Stent, Ansicht von distal

Abbildung 14: Solitaire AB/FR-Device® - Illustration der Flusswiederherstellung durch entfaltetes Device auf Höhe eines Thrombus

Abbildung 15: Solitaire AB/FR-Device® - gebogener Stent mit Thrombus in Seitenansicht

Abbildung 16: Datenerfassung der Reflow-Studie: Einverständniserklärung und Informationsblatt für Angehörige

Abbildung 17: Datenerfassung der Reflow-Studie: Stammdatenblatt

Abbildung 18: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento": Allgemeine Patientendaten

Abbildung 19: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento": Kontrollbogen

Abbildung 20: Prozentuale Geschlechterverteilung

Abbildung 21: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

Abbildung 22: Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes und Vorhofflimmern

Abbildung 23: Risikofaktor Rauchen

Abbildung 24: Erfasste Vormedikation der Studienpatienten

Abbildung 25: NIHSS bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 26: Anästhesie-Form während der Intervention

Abbildung 27: Verschluss-/Thrombuslokalisation

Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der Schlaganfallursachen unserer Probanden

Abbildung 29: Rekanalisationsergebnisse

Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Stentretreiver-Manöver

Abbildung 31: Geborgenes Thrombusmaterial

Abbildung 32: Klinisches Outcome 30 Tage nach Intervention

Abbildung 33: Klinisches Outcome 90 Tage nach Intervention

Abbildung 34: Klinisches Outcome 30/90 Tage nach Intervention im direkten Vergleich

Abbildung 35: Klinisches Outcome 90 Tage nach Intervention, Subgruppe „Thrombektomie ohne vorherige i.v.-Lyse“

Abbildung 36: Ergebnisse der postinterventionellen CCT

Abbildung 37: Patientin R.A., präinterventionelle Bildgebung: CCT (axiale Rekonstruktionen)

Abbildung 38: Patientin R.A., präinterventionelle Bildgebung: CT-Angiographie und CCT-Perfusion

Abbildung 39: Patientin R.A., Interventions-Bildgebung: DSA nach partieller Flusswiederherstellung

Abbildung 40: Patientin R.A., Interventions-Bildgebung: DSA nach kompletter Flusswiederherstellung

Abbildung 41: Patientin R.A., postinterventionelle Bildgebung: CCT 1h postinterventionell (axiale Rekonstruktion), cMRT 1d postinterventionell (FLAIR-Sequenz axial)

Abbildung 42: Patientin R.A., postinterventionelle Bildgebung: cMRT 3 Monate postinterventionell

Abbildung 43: Patientin G.U., präinterventionelle Bildgebung: CCT (axiale Rekonstruktionen)

Abbildung 44: Patientin G.U., präinterventionelle Bildgebung: CT-Angiographie und CCT-Perfusion

Abbildung 45: Patientin G.U., Interventions-Bildgebung: DSA

Abbildung 46: Patientin G.U., postinterventionelle Bildgebung: CCT (axiale Rekonstruktionen)

Abbildung 47: Patientin G.U., postinterventionelle Bildgebung: cMRT 3 Monate postinterventionell

Abbildung 48: Datenerfassung der Reflow-Studie: Kurzanamnese

Abbildung 49: Datenerfassung der Reflow-Studie: NIHSS-Dokumentation bei Aufnahme

Abbildung 50: Datenerfassung der Reflow-Studie: NIHSS-Dokumentation postinterventionell

Abbildung 51: Datenerfassung der Reflow-Studie: mRS-Dokumentation postinterventionell

Abbildung 52: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento": Interventionsverlauf

Abbildung 53: Screenshot Datenerfassung mittels Programm "Bento": postinterventioneller Verlauf

8.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Dichtewerte in der CT

Tabelle 2: Einschlusskriterien der ReFlow-Studie

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der ReFlow-Studie

Tabelle 4: Kontraindikationen der i.v.-Thrombolyse

Tabelle 5: Korrelation zwischen klinischem Outcome und verschiedenen erfassten Parametern

Tabelle 6: Verwendete "modified Rankin Scale"

Tabelle 7: TICI-Scala

Tabelle 8: NIHSS

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Lehrer Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas und die unermüdliche Förderung dieser Arbeit vom Grundstein bis zur Fertigstellung. Ich danke ich meinen Betreuern, den Privatdozenten Dr. med. Panagiotis Papanagiotou und Dr. med. Christian Roth, die mich insbesondere während der Datenakquise auf meinem Weg begleiteten.

Weiterer Dank gilt dem leitenden Oberarzt unserer Abteilung, Herrn Dr. med. Umut Yilmaz für stets zielgerichtete Tipps zur Anfertigung meines Erstlingswerks. Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kliniken für Neuroradiologie und Neurologie für die Unterstützung bei der Terminierung und Planung der notwendigen Untersuchungen unserer Patienten.

Herrn Dr. rer. med. Christoph Krick danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Statistiken und Grafiken der genannten Publikation im Journal of the American College of Cardiology.

Ein besonderer Dank gilt dem Chefarzt der Klinik für Neurologie, Herrn Prof. Dr. med. Faßbender sowie seinen Oberärztinnen und Oberärzten, Frau Prof. Dr. med. Stefanie Behnke, Frau PD Dr. med. Silke Walter und Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm für die Planung und Begleitung unserer klinischen Nachuntersuchungen.

Ich danke Frau Stella Hofstetter für die Unterstützung während meines Studiums, meinen Freunden und Wegbegleitern Dr. med. Sebastian Mai, Peter Massong, Ulrich Wittenmayer, Andreas Bergmann, Stefan Helwig, Franz Hofstetter, Dr. med. Andreas Simgen und Dr. med. Anouck Becker für die aufbauenden Gespräche während meines „gefühlten Parabelfluges“ zur Promotion.

Ich danke meinem geschätzten ehemaligen Lehrer Willi-Günther Haßdenteufel für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Ich schließe mit einem herzlichen Dank an meinen Bruder Sebastian, meine Oma Liesel, meine Mutter Bettina und insbesondere meinen verstorbenen Vater Werner, die mich durch ihre unerschütterliche Grundeinstellung, auch auf langen und beschwerlichen Wegen niemals aufzugeben, bis zu dieser Zeile motiviert haben. DANKE PAPA!